

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Veränderung von Craving-assoziierten neuronalen Reaktionen durch die Ergänzung
von psychotherapeutischen Interventionen mit fMRT-basiertem Neurofeedback bei
Tabakabhängigkeit**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München



vorgelegt von
Hannah Jeanty

aus
München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

| | |
|---|--------------------------------------|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Oliver Pogarell |
| Mitberichterstatter: | PD Dr. Leonhard Schilbach |
| | Prof. Dr. Michael Soyka |
| Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter: | PD Dr. rer. biol. hum. Susanne Karch |
| Dekan: | Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 10.10.2019 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Einleitung | 7 |
| 1.1 | Zur Problematik des Rauchens | 7 |
| 1.2 | Epidemiologische Fakten | 7 |
| 1.3 | Abhängigkeit | 9 |
| 1.3.1 | Nikotinabhängigkeit | 10 |
| 1.3.2 | Neurobiologie des Rauchens | 11 |
| 1.3.3 | Neuroanatomie und neuronale Reaktionen bei Abhängigkeitserkrankungen | 13 |
| 1.3.3.1 | Rindenfeldergliederung nach Brodmann..... | 13 |
| 1.3.3.2 | Präfrontaler Cortex | 13 |
| 1.3.3.3 | Cingulärer Cortex | 15 |
| 1.3.3.4 | Insula | 16 |
| 1.3.4 | Methoden zur Rauchentwöhnung..... | 17 |
| 1.3.4.1 | Indikation und Diagnostik zur Rauchentwöhnung | 19 |
| 1.3.4.2 | Selbsthilfemaßnahmen | 19 |
| 1.3.4.3 | Kurzinterventionen | 19 |
| 1.3.4.4 | Psychoedukative Programme und Verhaltenstherapie | 20 |
| 1.3.4.5 | Pharmakotherapie | 21 |
| 1.3.4.6 | Prävention..... | 23 |
| 1.4 | Neurofeedback anhand von real-time funktioneller Magnetresonanztomographie (rtfMRT)..... | 23 |
| 1.4.1 | Entwicklung des Neurofeedbacks | 23 |
| 1.4.2 | Ablauf..... | 25 |
| 1.4.3 | Vorausgesetzte Bedingungen und Vorgehen | 26 |
| 1.4.4 | Transfer und Wirksamkeit..... | 27 |
| 1.4.5 | Gegenanzeigen | 27 |
| 1.4.6 | Wirksamkeit und therapeutische Ansätze | 28 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2 | Fragestellungen und Hypothesen | 32 |
| 2.1 | Fragestellungen..... | 32 |
| 2.2 | Hypothesen | 32 |
| 3 | Material und Methoden | 33 |
| 3.1 | Beschreibung der Stichprobe..... | 33 |
| 3.2 | Der Rauchfrei-Kurs | 34 |
| 3.3 | Untersuchungsmethoden | 35 |
| 3.3.1 | Magnetresonanztomographie (MRT) | 35 |
| 3.3.1.1 | Einführung ins MRT..... | 35 |
| 3.3.1.2 | Funktionelle MRT | 37 |
| 3.3.1.3 | Real-time fMRT | 37 |
| 3.3.1.4 | MRT-Aufnahmeparameter | 38 |
| 3.4 | Ablauf der Untersuchung..... | 43 |
| 3.5 | Daten-Auswertung..... | 45 |
| 3.5.1 | Analyse der fMRT Daten | 45 |
| 3.5.1.1 | Erstellung einer VTC..... | 45 |
| 3.5.1.2 | Erstellung eines allgemeinen linearen Modells | 46 |
| 3.5.1.3 | ROI-Analyse..... | 46 |
| 3.5.2 | Fragebögen | 47 |
| 3.5.2.1 | State-Trait Angstinventar (STAI X1 und X2, Laux, Glanzmann, Schaffner und Spielberger, 1981) | 47 |
| 3.5.2.2 | State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI, Schwenkmezger, Hodapp und Spielberger, 1992) | 48 |
| 3.5.2.3 | Barratt Impulsivitätsskala (BIS, Patton, Stanford und Barratt, 1995) | 48 |
| 3.5.2.4 | Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock und Erbaugh, 1961) | 49 |
| 3.5.2.5 | Aggression Questionnaire (AQ, Buss und Perry, 1992)..... | 50 |
| 3.5.2.6 | Questionnaire on smoking urges (QSU, deutsche Version, Tiffany und Drobes, 1991) | 51 |
| 3.5.2.7 | Händigkeitsfragebogen (Oldfield, 1971)..... | 53 |
| 3.5.2.8 | Soziodemographischer Fragebogen..... | 53 |

| | | |
|----------|--|----|
| 3.5.2.9 | Fragebogen zum Rauchverhalten und Gesundheitszustand | 54 |
| 3.5.2.10 | NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI, Costa und McCrae, 1989) | 54 |
| 3.5.2.11 | Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992) | 54 |
| 3.5.2.12 | Fagerström Test für Tabakabhängigkeit (Fagerström und Schneider, 1989) | 55 |
| 4 | Ergebnisse | 56 |
| 4.1 | Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion | 56 |
| 4.1.1 | Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion am ersten Messtag | 56 |
| 4.1.2 | Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion am zweiten Messtag | 60 |
| 4.1.3 | Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion am dritten Messtag | 64 |
| 4.2 | Ergebnisse der funktionellen Bildgebung..... | 68 |
| 4.2.1 | Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung..... | 68 |
| 4.2.1.1 | Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung am ersten Messtag | 68 |
| 4.2.1.2 | Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung am zweiten Messtag | 70 |
| 4.2.1.3 | Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung am dritten Messtag | 71 |
| 4.2.2 | Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung..... | 73 |
| 4.2.2.1 | Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung am ersten Messtag..... | 73 |
| 4.2.2.2 | Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung am zweiten Messtag..... | 74 |
| 4.2.2.3 | Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung am dritten Messtag..... | 75 |
| 4.3 | Erkenntnisse aus den Fragebögen..... | 76 |
| 5 | Diskussion | 79 |
| 5.1 | Neurobiologische Veränderungen bei Probanden mit Tabakabhängigkeit | 79 |
| 5.1.1 | Die Auswahl der ROIs | 79 |
| 5.1.1.1 | Einflüsse der ROI-Auswahl auf die Ergebnisse | 80 |
| 5.1.2 | Neuronale Reduktionen in den ROIs | 81 |
| 5.1.3 | Neuronale Reaktionen außerhalb der ROIs..... | 82 |
| 5.1.4 | Anzahl der nötigen Neurofeedback-Durchgänge und Übertragbarkeit der Ergebnisse | 82 |
| 5.1.5 | Einflüsse des Sham-Feedbacks auf neuronale Aktivitäten..... | 83 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 5.2 | Craving | 83 |
| 5.3 | Diskussion der Methodik..... | 85 |
| 5.3.1 | rtfMRT für Neurofeedback-Studien..... | 85 |
| 5.3.2 | Die Wahl des Feedbacks | 86 |
| 5.3.3 | Der Rauchfrei-Kurs in Kombination mit dem rtfMRT | 87 |
| 5.3.4 | Diskussion des Studiendesigns..... | 88 |
| 5.4 | Aussagen der Fragebögen..... | 90 |
| 5.5 | Ausblick..... | 91 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 94 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 96 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis | 110 |
| 9 | Tabellenverzeichnis..... | 113 |
| 10 | Abkürzungsverzeichnis | 118 |
| 11 | Danksagung | 119 |
| 12 | Eidesstattliche Versicherung | 120 |
| 13 | Anhang | 121 |

1 Einleitung

1.1 Zur Problematik des Rauchens

Laut WHO Report "On the global tobacco epidemic 2013" sterben jährlich weltweit etwa sechs Millionen Mensch an den Folgen des Tabakkonsums, der zusätzlich jährlich hunderte von Milliarden Dollar an wirtschaftlichen Schäden durch krankheitsbedingte Arbeitsausfälle und gesteigerte Gesundheitskosten verursacht. Bei den Todesursachen handelt es sich nicht nur um Krebs, sondern auch um Kreislauf- und Atemwegserkrankungen sowie viele weitere (World Health Organization 2013).

Tabakkonsum als vermeidbare Todesursache fordert mittlerweile mehr Todesopfer als Malaria, Tuberkulose und AIDS zusammen.

Bereits 2008 prognostizierte die WHO, dass im Jahr 2030 die Zahl der Todesfälle durch das Rauchen auf acht Millionen pro Jahr ansteigen würde, wenn nicht verstärkt gegen den Gebrauch vorgegangen werden würde. Tabak ist zudem die einzige legale Substanz, die bis zu 50% der Konsumenten tötet, auch wenn sie wie vorgesehen konsumiert wird. Trotz allem ist das Rauchen weltweit als gängige Praxis verbreitet, was sicherlich auch mit den zum Teil niedrigen Kosten und der aggressiven Werbung im Zusammenhang steht, sowie den zum Teil erst nach Jahren oder Jahrzehnten einsetzenden Folgen (World Health Organization 2008).

1.2 Epidemiologische Fakten

Nach der DEGS1 Studie (2013) rauchen 29,7% der Deutschen zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr, wobei Frauen mit 26,9% einen geringeren Anteil als Männer (32,6%) ausmachen. Hinzuzufügen ist aber, dass nur etwa ein Viertel dieser Raucher einen starken Konsum aufweisen und mehr als ein Päckchen am Tag konsumieren. Die Hälfte der 18- bis 79-jährigen Frauen hat nie geraucht. Bei den Männern trifft dies nur auf ein Drittel zu. Auch der soziale Status scheint einen Einfluss auf das Rauchverhalten zu haben. So rauchen sowohl Frauen als auch Männer mit niedrigem Sozialstatus etwa zweimal häufiger als Menschen mit höherem Sozialstatus. Auch finden sich gerade starke Raucher vermehrt in niedrigeren sozialen Schichten. Der vornehmliche Grund hierfür liegt an dem unterschiedlichen Ausstiegsverhalten. So liegt die Ausstiegsquote bei Frauen mit niedrigem Sozialstatus bei 35,8%, wohingegen sie bei Frauen mit hohem Sozialstatus

bei 61,6% liegt. Bei Männern beläuft sie sich auf 42,8% versus 65,6% (Lampert et al. 2013).

Die Erhebung von tabakassoziierten Erkrankungsdaten beziehungsweise deren Auftrenshäufigkeiten ist schwierig, da zwischen dem veränderten Rauchverhalten und den dadurch geänderten Erkrankungsprävalenzen Jahrzehnte liegen können (Boyle und Maisonneuve 1995).

In einer Studie von Boyle et al. (1995) konnte gezeigt werden, dass über 90% der Lungenkrebs-Erkrankungen durch Nichtrauchen hätten vermieden werden können. Dieses Erkenntnis führte dazu, dass viele Präventionsprogramme gegen Rauchen entwickelt wurden (Boyle und Maisonneuve 1995).

Wirft man einen Blick ins Deutsche Krebsregister von 2010 zeigt sich, dass 35000 Männer und 17000 Frauen jährlich an Lungenkrebs erkranken und die Lunge bei den Männern mit 24,9% die häufigste Tumorlokalisation (bei Frauen die dritthäufigste mit 13,6%) darstellt (Robert-Koch-Institut; Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010 2013). Karzinomerkrankungen werden nicht durch das Nikotin selber, sondern durch andere im Zigarettenrauch enthaltene Stoffe wie Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzol und radioaktive Substanzen hervorgerufen. Kardiovaskuläre Erkrankungen entstehen sekundär aus atherosklerotischen Veränderungen, die durch freie Radikale, Kohlenmonoxid, Stickstoffe und Wasserstoffcyanide verursacht werden (Möller et al. 2011).

In Tab. 1 wird der Anteil des attributablen Risikos des Rauchens an verschiedenen Krankheiten dargestellt.

| Krankheit | Attributales Risiko |
|-------------------------------|---------------------|
| Lungenmalignom | 89% |
| COPD | 73% |
| Kehlkopf-malignom | 65% |
| Mund- und Rachenmalignom | 65% |
| Koronare Herzkrankheit | 35% |
| Cerebrovaskuläre Erkrankungen | 28% |
| Atherosklerose | 28% |

Tab. 1: Risikoerhöhung verschiedener Erkrankungen durch das Rauchen (Ruff et al. 2000)

Im Jahrbuch "Sucht" von 2014 der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS) wird ein Rückgang des Zigarettenkonsums von 1,2% im Jahr 2013 im Vergleich zu 2012 beschrieben. Dies bedeutet aber trotzdem einen Verbrauch von 996 Zigaretten pro

Einwohner. Die Tabaksteuereinnahmen beliefen sich in 2013 auf 14.129 Mio. Euro, was einem leichten Rückgang (2012: 14.136 Mio. Euro) entspricht. In Deutschland alleine wird von 100000 bis 120000 Todesfällen ausgegangen, die durch Tabakkonsum bedingt sind, wobei 3300 davon auf das Passiv-Rauchen zurückgeführt werden (Bartsch 2014). Eine der größten Problematiken besteht heutzutage in der erhöhten Rauchfreudigkeit Jugendlicher und junger Erwachsener. So liegt die Prävalenz bei den 18- bis 29-jährigen Frauen bei 40%, bei den Männern der gleichen Altersgruppe sogar bei 47% (Lampert et al. 2013).

Die Kosten für durch das Rauchen verursachte Erkrankungen beliefen sich laut der WHO 2008 alleine in Deutschland auf rund 7 Milliarden US Dollar (entspricht 6,2 Milliarden Euro) (World Health Organization 2008). Die Kosten, die sich durch das Rauchen bedingter Krankheiten ergeben, unterteilen sich in direkte und indirekte Kosten. Die direkten Kosten betrugen im Jahr 2007 rund 8,66 Milliarden Euro und beinhalten Kosten, die durch Krankheiten, Behandlungen, Medikamente etc. entstehen. Die indirekten Kosten betrugen 24,89 Milliarden Euro und entstehen durch Produktivitätsausfälle, Arbeitsunfähigkeit und das Fehlen von ansonsten bereitgestellten Dienstleistungen oder Güter des vorzeitig Verstorbenen oder Erkrankten (Deutsches Krebsforschungszentrum 2009).

1.3 Abhängigkeit

Abhängigkeit ist im heutigen Sprachgebrauch ein vielfach verwendeter Begriff und beschreibt das Verlangen nach etwas. Es gibt viele verschiedenen Süchte, die in stoffgebunden und stoffungebunden eingeteilt werden können. Zu den stoffgebundenen Süchten gehören die Drogenabhängigkeit, die Alkoholabhängigkeit und auch die Tabakabhängigkeit. Zu den stoffungebundenen Süchten zählen unter anderem die Kaufsucht, die Spielsucht und die Arbeitssucht.

Drei der sechs ICD-Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose eines Abhängigkeitssyndrom zu stellen:

- „starker Wunsch (Drang), die Substanz zu konsumieren
- nachlassende Kontrollfähigkeit
- körperliche Entzugssymptome und infolgedessen erneuter Konsum
- Toleranzentwicklung und Dosissteigerung
- Vernachlässigung früherer Interessen und Aktivitäten

- fortgesetzter Konsum trotz nachweislicher substanzbedingter psychischer oder körperlicher Schäden“

(Tölle und Windgassen 2014).

Aviel Goodman definiert Sucht in seinem im British Journal of Addiction erschienenen Artikel „Addiction: definition and implications“ wie folgt: "Sucht bezeichnet einen Prozess, in dem ein Verhalten entweder Freude bereitet oder aber auch das Entkommen vor innerem Unbehagen ermöglicht. Folgende Merkmale sind dabei erfüllt:

- Immer wiederkehrende Machtlosigkeit gegenüber der Kontrolle des Verhaltens
 - Weiterführen des Verhaltens, obwohl es negative Konsequenzen mit sich zieht"
- (GOODMAN 1990) (Übers. d. Verf.)

Die Unterteilung in eine physische und eine psychische Abhängigkeit ist möglich. Bei der psychischen Abhängigkeit stellt sich ein Nichtaufhörenkönnen ein und ein drängen des Verhalten, das sogenannte Craving, entsteht. Bei der physischen Abhängigkeit handelt es sich um Entzugserscheinungen, die beim Absetzen oder Reduzieren des Suchtmittels auftreten (Tölle und Windgassen 2014).

1.3.1 Nikotinabhängigkeit

Nikotin ist eine psychotrope Substanz, die aus der Pflanze *Nicotina tabacum*, beziehungsweise *Nicotina rustica*, gewonnen werden und zu Abhängigkeit führen kann. Nikotin selbst ist zwar nicht kanzerogen, wie lange Zeit vermutet wurde, aber andere Zigarettenbestandteile wie beispielsweise Teer schon. Durch den leichten und allgemein üblichen Gebrauch von Tabak ist Nikotin die Einstiegsdroge Nummer Eins (Tölle und Windgassen 2014).

Die Wirkung von Nikotin ist dosisabhängig und wird über die nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptoren vermittelt, wodurch sie sich sowohl über den Sympathikus als auch den Parasympathikus ausbreiten kann. In niedrigen Dosen fungiert Nikotin als Agonist am nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptor, in hohen als Antagonist. Dadurch entsteht eine typische biphasische Wirkung mit initialer Stimulation (antriebssteigernd, konzentrationsfördernd und appetitsenkend) und folgender Dämpfung (sedierend und entspannend) bei höheren Dosen. Nikotin kann sowohl psychisch als auch physisch durch Toleranzentwicklung abhängig machen (Benkert und Hippus 2007; Möller et al. 2011).

Bei Überdosierungen mit Nikotin kann es zu Intoxikationssymptomen kommen. Es treten in solchen Fällen Symptome wie Herzrasen, Schwindel, Bauchschmerzen, Erbrechen und manchmal sogar Atemstillstand auf, was insbesondere bei Kindern und Ju-

gendlichen eine stationäre Aufnahme erforderlich machen kann (Tölle und Windgassen 2014).

Entzugssymptomatiken fallen im Vergleich zu anderen Substanzen eher geringer aus und stellen sich unter anderem als Nervosität, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, depressive Verstimmung, Kopfschmerzen und einem gesteigerten Appetit dar (Benkert und Hippus 2007).

Mehrere Studien haben belegt, dass das Rauchen stark durch genetische Faktoren beeinflusst wird und es ein familiäres Häufigkeitsmuster gibt. Etwa 60% des Verhaltens wird durch die Genetik bestimmt, 20% durch die Umwelt und 20% sind individuellen Ursprungs je nach Person (Sullivan und Kendler 1999).

Auch psychische Störungen, wie Depression oder Schizophrenie, oder Suchterkrankungen gehen gehäuft mit einer Tabakabhängigkeit einher (Batra 2000). Ätiopathogenetisch liegen der Tabakabhängigkeit psychologische und neurobiologische Bedingungen zugrunde. Psychologisch gesehen spielen beim Rauchen das Modelllernen und das kognitive Lernen neben sozialen Verstärkern, Peergroups und Einflüssen aus der Werbung eine starke Rolle. Für die Entstehung der Abhängigkeit können Prozesse wie die klassische und die operante Konditionierung verantwortlich sein. Neutrale Stimuli können somit an das Rauchen gekoppelt werden und beim Raucher ein starkes Craving auslösen, wenn dieser Stimuli präsentiert wird, was der klassischen Konditionierung entspricht. Bei der operanten Konditionierung spielt das Auftreten von positiven Verstärkern, wie der Konzentrationssteigerung, und das Nachlassen von negativen Empfindungen, wie Anspannung und Nervosität, eine Rolle (Möller et al. 2011).

1.3.2 Neurobiologie des Rauchens

Aus neurobiologischer Sicht wirkt das über die Mundschleimhaut oder die Alveolen der Lunge absorbierte Nikotin psychotrop. Peripher bewirkt dies eine Zunahme der Herzfrequenz, eine gesteigerte Vasokonstriktion, einen Blutdruckanstieg und eine Herabsetzung der Hauttemperatur (Möller et al. 2011).

Die Absorption von Nikotin ist sehr schnell und pH-abhängig, da der Membranübertritt nur als ungeladenes Teilchen möglich ist (Svensson 1987). Bereits 10 bis 20 Sekunden nach der Inhalation gelangt Nikotin sowohl über aktive als auch passive Transporter ins Gehirn (Spector und Goldberg 1982; Tutka et al. 2005). Der Abbau von Nikotin erfolgt zu 80% in der Leber über die Zytochrome P-450 2A6, 2B6 und 2D6 (Tutka et al. 2005; Yamazaki et al. 1999).

Seine Hauptwirkung entfaltet das Alkaloid Nikotin an den peripheren sowie zentralen nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR), an denen es sich als Agonist ähnlich dem Acetylcholin verhält. Bei anhaltender Zufuhr können besagte Rezeptoren desensibilisiert werden, was zu einer gesteigerten Synthese dieser und somit zu einer sogenannten „Up-Regulation“ führt (Takada-Takatori et al. 2009). Das macht sich unter anderem bei den Konsumenten beim Nichtrauchen durch Entzugssymptomen, die unter anderem durch depressive Verstimmung, Verhaltensänderungen, physiologische Symptome und kognitive Einbußen gekennzeichnet sind, bemerkbar (Möller et al. 2011; Shiffman et al. 2004).

NACHR sind im Organismus weit verbreitet und befinden sich zumeist präsynaptisch, wodurch ihnen eine bedeutende Funktion in der Regulation der Transmitterausschüttung zufällt. Daher kann das Suchverhalten, das durch den Tabakkonsum entsteht, auch nicht einem einzelnen Transmitter zugeschrieben werden, sondern setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen (Markou 2008; Tölle und Windgassen 2014).

Das mesokortikolimbische System spielt als Belohnungssystem eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeiten. Eine Schaltstelle in diesem System stellt die Area tegmentalis ventralis dar, die Verbindungen zum Nucleus accumbens, der Amygdala und dem frontalen Cortex aufweist und dadurch die psychomotorische Aktivierung und die Affektregulation beeinflusst (Markou 2008).

Nikotin verursacht über präsynaptische nAChR eine gesteigerte Ausschüttung des exzitatorisch wirkenden Neurotransmitters Glutamat sowie seinem Gegenspieler dem inhibitorischen Neurotransmitters GABA. Da die nAChR an den inhibitorischen GABAergen Neuronen allerdings schneller desensibilisieren als an den glutamatergen Neuronen, überwiegt der Effekt von Glutamat an den dopaminergen Neuronen und es kommt zu einer gesteigerten Freisetzung von Dopamin in den frontalen Cortex und den Nucleus accumbens (Mansvelder und McGehee 2002) (s. Abb. 1). Im Belohnungssystem wird dadurch unter anderem die Reizschwelle herabgesetzt, so dass niedrigere Erregungen bereits als Belohnung empfunden werden, was zur weiteren Nikotinzufuhr motiviert (Harrison et al. 2002). Auch andere Transmittersysteme, die die Ausschüttung von Serotonin, Noradrenalin, -Endorphin, Adrenalin und Vasopressin steuern, werden durch Nikotin beeinflusst (Tölle und Windgassen 2014).

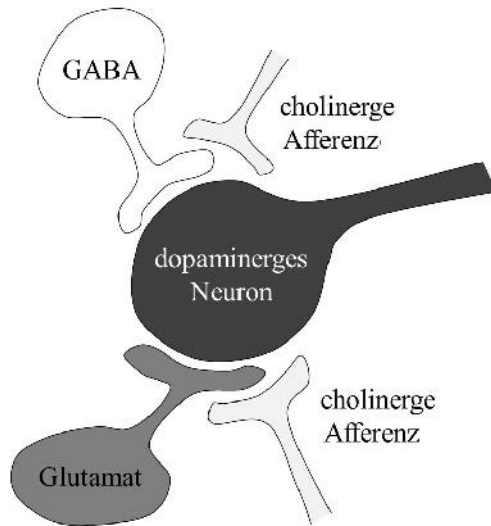


Abb. 1: Darstellung der Interaktion von Acetylcholin, Glutamat, GABA und Dopamin an Nervenzellen der Area tegmentalis ventralis (Angelehnt an Markou 2008)

1.3.3 Neuroanatomie und neuronale Reaktionen bei Abhängigkeitserkrankungen

1.3.3.1 Rindenfeldergliederung nach Brodmann

Der Großhirncortex wurde 1909 von dem deutschen Neuroanatom und Psychiater Korbinian Brodmann in 52 histologisch und zytoarchitektonisch begründete Areale, die sogenannten Brodmann Areale, eingeteilt. Die Areale sind, beginnend mit dem Gyrus postcentralis, der die Areale ein bis drei einnimmt, durchnummeriert. Später konnten den Arealen teils bestimmte, teils verschiedene Funktionen und Aufgabenbereiche zugeordnet werden (Strotzer 2009).

1.3.3.2 Präfrontaler Cortex

Als Teil des Frontallappens wird der präfrontale Cortex caudal von der prämotorischen Rinde begrenzt und erschließt sich rostral bis zum Frontalpol (Trepel 2015). Der präfrontale Cortex nimmt eine zentrale Rolle in der kognitiven Kontrolle, willentlichen, bewussten, erlernten, regelkonformen und komplexen Handelns ein, das ihm durch zahlreiche Verknüpfungen mit dem sensorischen und motorischen System sowie subkortikalen Strukturen ermöglicht wird (Miller 2000). Kortikale Verbindungen bestehen

vor allem zum limbischen System, dem Thalamus und der Formatio reticularis (Trepel 2015).

Funktionell gesehen wird dem präfrontalen Cortex unter anderem Funktionen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses sowie höhere psychische und geistige Leistungen zugeschrieben. Bei einem traumatischen Ausfall dieser Region kann es zu schweren Persönlichkeitsveränderungen, Konzentrationsstörungen und Minderung des psychischen und motorischen Antriebs kommen (Trepel 2015).

Der präfrontale Cortex kann in eine ventromediale und einen dorsolaterale Region unterteilt werden, die beide mit posterioren und subkortikalen Arealen verbunden sind. Der ventromediale Anteil kommuniziert mit der Amygdala (emotionale Verarbeitung) und dem Hippocampus (Gedächtnisleistungen). Die dorsolaterale Untereinheit ist mit den Basalganglien, dem prämotorischen Cortex (Modulation der motorischen Kontrolle), dem cingulären Cortex (Aufmerksamkeitsprozesse) und dem parietalen Cortex (Einbeziehung sensorischer Informationen) verbunden (Wood und Grafman 2003).

In einer Studie von 2001 verglichen George und Kollegen die neuronalen Reaktionen von Alkoholikern und gesunden Kontrollprobanden nach der Konfrontation mit Alkohol-Cues, wobei eine erhöhte Aktivität im DLPFC der Alkoholiker im Vergleich zu den Kontrollprobanden festgestellt wurde. Dem DLPFC wird in der Studie auch Aufgaben im Bereich der Regulation von Emotionen, Aufmerksamkeit und Begehren zugeschrieben (George et al. 2001). Bonson und Kollegen (2002) untersuchten die neuronalen Reaktionen von elf Kokain-Abhängigen in zwei getrennt voneinander stattfindenden Messungen. Am ersten Messtag präsentierten sie den Probanden neutrale und am zweiten Messtag Kokain-assoziierte Bilder während sich die Probanden in einem Positronen-Emissions-Tomographen befanden. Die neuronale Aktivität im DLPFC war während der Präsentation Kokain-assoziiertter Bilder signifikant höher als während der neutraler Bilder. Zudem konnten Bonson und Kollegen eine positive Korrelation zwischen dem Craving der Probanden und der neuronalen Aktivität im DLPFC nachweisen (Bonson et al. 2002). Tapert und Kollegen (2004) versuchten in einer fMRT-Studie die unterschiedlichen neuronalen Reaktionen von gesunden und alkoholabhängigen Probanden während der Präsentation von neutralen und alkoholassoziierten Reizen. Den Probanden wurden dazu, über einen Bildschirm, neutrale und alkoholassoziierte Wörter gezeigt. Die Wörter standen in unterschiedlicher Anzahl auf dem Monitor und die Probanden sollten per Tastendruck angeben, wie oft das Wort auf dem Bildschirm zu sehen war. Die alkoholabhängigen Probanden zeigten, bei der Präsentation der alkoholasso-

zierten Wörter, signifikant höhere Aktivierungen im DLPFC sowie im ACC und der Inselregion, im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe (Tapert et al. 2004).

1.3.3.3 Cingulärer Cortex

Der cinguläre Cortex (Gyrus cinguli) liegt oberhalb des Balkens, wird anatomisch zur Großhirnrinde und funktionell gesehen zusammen mit dem Hippocampus, der Amygdala und dem Corpus mamillare zum limbischen System gezählt. Durch Verbindungen mit anderen Regionen des limbischen Systems, dem Assoziationscortex und dem Striatum spielt der cinguläre Cortex eine Rolle in der vegetativen Modulation sowie dem psycho- und lokomotorischen Antrieb (Trepel 2015).

Weiter wird zwischen einem posterioren und einem anterioren Anteil unterschieden. Dem posterioren Anteil wird eher eine evaluative, bewertende Funktion zugeschrieben, wohingegen der anteriore Anteil vor allem bei exekutiven Funktionen eine wichtige Rolle spielt (Bush et al. 2000).

Im dorsalen Bereich des anterioren cingulären Cortex (ACC) werden Funktionen der kognitiven Steuerung, Modulation von Aufmerksamkeit, Vorausschau bei der Aufgabebearbeitung, Kontrolle von Motorik, Motivation und Fehlererkennung durch Verbindungen mit dem lateralen präfrontalen Cortex, dem parietalen Cortex und dem Motorcortex ausgeführt. Der rostrale Anteil des ACC hat verbindende Bahnen mit der Amygdala, dem Periaquädukt, dem Hippocampus, dem orbitofrontalen Cortex und den autonomen, viszeromotorischen und endokrinen Systemen. Er ist daher vornehmlich mit affektiven und emotionalen Reaktionen und deren Motivation assoziiert (Bush et al. 2000).

Läsionen des ACC äußern sich in Apathie, Unaufmerksamkeit, Dysregulation von autonomen Funktionen, emotionale Instabilität und akinetischer Mutismus. Aufgrund dieser Symptome wurde früher bei schwersten Angst- und Zwangsstörungen zu Therapie Zwecken Teile des Cingulum als Verbindungsbahn des Gyrus cinguli durchtrennt (Bush et al. 2000; Trepel 2015).

Der ACC stellt damit eine Schnittstelle zwischen kognitiver und motorischer Kontrolle vor dem Hintergrund von Emotionen und Motivation dar (Paus 2001).

Verschiedene Studien (u.a. Lee et al. 2005, Smolka et al. 2006) konnten bei Rauchern eine gesteigerte neuronale Aktivität im ACC, während der Demonstration von rauchbezogenen Bildern zeigen (Lee et al. 2005; Smolka et al. 2006). Lee und Kollegen (2005) untersuchten hierfür acht Raucher im fMRT. Den Probanden wurden sowohl

neutrale als auch nikotin-assoziierte Bilder in 2D und 3D, an einem einzigen Messtag, gezeigt (Lee et al. 2005). An der Studie von Smolka und Kollegen (2006) nahmen zehn Raucher teil, denen im MRT nikotinassoziierte und neutrale Bilder gezeigt wurden. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der gesteigerten BOLD-Reaktion im ACC und dem Schweregrad des Rauchens welcher anhand des Fagerström Tests ermittelt wurde (Smolka et al. 2006). Garavan und Kollegen (2000) untersuchten 17 kokainabhängige und 14 gesunde Probanden im fMRT. Allen Probanden wurden drei Filme gezeigt. Der erste Film zeigte Personen beim Konsum von Kokain, der zweite präsentierte Landschaftsaufnahmen und der dritte hatte sexuelle Inhalte. Im ACC konnte dabei bei den Kokainabhängigen während des Kokain-Films signifikant höhere neuronale Aktivitäten nachgewiesen werden als bei den beiden anderen Filmen und auch als bei der gesunden Kontrollgruppe während des Kokainfilmes (Garavan et al. 2000). Brody und Kollegen (2002) verglichen die neuronalen Reaktionen von 20 Rauchern und 20 gesunden Kontrollprobanden im Positronen-Emissions-Tomographen (PET). Alle Probanden nahmen an zwei Messtagen teil. An einem Tag wurde ihnen im PET ein Video mit Zigaretten-Bildern gezeigt während sie eine Zigarette in der Hand gehalten haben, an dem anderen Tag zeigte das Video nur Landschaftsaufnahmen und die Probanden bekamen währenddessen einen Stift in die Hand gelegt. Die Auswertung der Daten ergab bei den Rauchern eine stärkere Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC während des Rauch-Videos als bei den Kontrollprobanden. Auch war die neuronale Aktivität bei den Rauchern im ACC während des Rauch-Videos signifikant höher als während der Landschaftsaufnahmen (Brody et al. 2002).

1.3.3.4 Insula

Die Insula befindet sich, verdeckt von Temporallappen und Opercula des Frontal- und Parietallappens, beidseits seitlich in der Tiefe. Sie zählt zu den multisensorischen Cortexarealen und verarbeitet allgemein- sowie speziell- viszero- und somatosensible Reize und ist damit auch bei der Geschmackswahrnehmung, der Lage- und Bewegungswahrnehmung und der Schmerzwahrnehmung beteiligt (Trepel 2015).

Die Insula scheint zudem bei vielen weiteren Gegebenheiten und Verhaltensweisen wie der Darmerweiterung, Orgasmen, mütterlicher Liebe, Entscheidungsfindung, Verlangen nach Zigaretten und Aha-Erlebnissen beteiligt zu sein. Des Weiteren wird vermutet, dass die Inselregion eine tragende Rolle in der emotionalen Wahrnehmung, der Auf-

merksamkeit und der Interozeption und somit auch dem emotionalen Bewusstseins spielt (Craig 2009).

Eine Studie von Naqvi und Kollegen (2007) untersuchte Probanden nach einer Hirn-schädigung und vorheriger Nikotinabhängigkeit. Dabei konnte beobachtet werden, dass Probanden mit Läsionen in der Inselregion eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten, ihre Abhängigkeit zu überwinden als Probanden mit Läsionen in anderen Arealen. Dies traf allerdings nur zu, wenn nur Probanden betrachtet wurden, die folgende Kriterien erfüllt haben: Sie haben das Rauchen direkt am Tag nach der Läsion aufgehört, sie hatten nie einen Rückfall, es ist ihnen leicht gefallen das Rauchen aufzugeben und sie haben seit dem Aufhören kein Verlangen nach Zigaretten mehr gezeigt. Eine Läsion der Insula geht somit vermutlich mit einem Verlust des bewussten Verlangens nach Zigaretten einher (Naqvi et al. 2007). Brody und Kollegen (2002) konnten in ihrer oben beschriebenen Studie zusätzlich zu der gesteigerten neuronalen Aktivierung im ACC bei der Rauchergruppe eine signifikante positive Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität in der Insula und dem Craving in der Rauchergruppe feststellen (Brody et al. 2002). In einer weiteren Studie von Wang und Kollegen (1999) wurden 13 Kokainabhängige im PET untersucht. Jeder Proband wurde an zwei Messtagen im PET gemessen und nach seinem Craving befragt. Am ersten Messtag wurden die Probanden direkt vor dem PET-Scan in einem Interview zu ihren Familien befragt, wobei darauf geachtet wurde, dass kein Drogengebrauch zur Sprache kam. Am zweiten Tag ging es in dem Interview lediglich um den Gebrauch und die persönliche Abhängigkeit von Kokain. In der PET-Aufnahme nach dem Interview zu Kokain waren die neuronalen Aktivitäten in der Insula und im orbitofrontalen Cortex signifikant höher als in den Aufnahmen nach dem Interview zur Familiengeschichte. Zudem bestand eine signifikante positive Korrelation der neuronalen Aktivität in der Insula und dem, von den Probanden während des zweiten Tages angegeben, Cravings (Wang et al. 1999).

1.3.4 Methoden zur Rauchentwöhnung

Der Entzug beim Rauchen gilt vor allem im Vergleich zu anderen Substanzen als relativ leicht, meist scheitert es aber an der Motivation, was nicht zuletzt vermutlich auch an den geringen langfristigen Erfolgsraten liegt. Circa 20-30% der Raucher geben an, das Rauchen gerne aufgrund von äußeren Anlässen aufzugeben (Velicer et al. 1995). Gründe hierfür können vielfältig sein: eine geplante Schwangerschaft, Vorbildfunktion vor den eigenen Kindern oder finanzielle Gegebenheiten (Tölle und Buchkremer 1989).

Ohne einen festen Willen und Vorsatz ist jede Rauchentwöhnung wenig erfolgsversprechend. Ein Raucher durchläuft verschiedene Phasen auf dem Weg zur Entwöhnung. Durch das Erlangen eines Problembewusstseins gelangt der Raucher aus der ersten in die zweite Phase und beginnt erste Überlegungen zum Rauchstopp anzustellen. In der dritten Phase wird die Entscheidung zum Rauchstopp gefällt, eine passende Methode herangezogen und Vorbereitungen für den bevorstehenden Rauchstopp angestellt. Phase vier beschreibt den eigentlichen vollzogenen Rauchstopp. In der fünften Phase befinden sich Kurzzeit-Exraucher, die ein hohes Potential für einen Rückfall aufweisen, durch den sie in Phase sechs übergehen würden. Die Phasen zwei bis sechs können daher mehrfach durchlaufen werden, bis es einem Raucher gelingt, die stabile, andauernde Abstinenz der Phase sieben zu erreichen (Haustein und Groneberg 2008; Prochaska und DiClemente 1983).

Wenn ein Raucher bereits für sich die Entscheidung getroffen hat, das Rauchen aufgeben zu wollen, kann unter anderem mittels Postern, Informationsbroschüren oder Handzetteln das nötige Input für den tatsächlichen Rauchstopp erreicht werden (Haustein und Groneberg 2008).

Entzugssymptome wie Nervosität, innere Unruhe, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen können zwar vorhanden sein, sind aber in der Regel nur leicht ausgeprägt.

Es stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die einen Raucher mit Entzugswunsch bei seinem Vorgehen unterstützen können. In Frage kommen unter anderen Selbsthilfe-Interventionen, ärztliche Beratungsgespräche, Kurzinterventionen, Selbsthilfemanuale, psychoedukative Programme, Verhaltenstherapie oder Medikamente (z.B. Bupropion, transdermales Nikotin) beziehungsweise die Kombination mehrerer Methoden. Auch Hypnose oder Akupunktur stehen als Therapiemaßnahme zur Verfügung, auch wenn ihre Wirksamkeit noch nicht ausreichend wissenschaftlich bewiesen ist (Tölle und Windgassen 2014; Möller et al. 2011).

Zur parametrischen Darstellung des Erfolgs der Rauchentwöhnung kann ein Kohlenstoffmonoxid-Messgerät dienen. Dabei ist zu beachten, dass Patienten ihre Ergebnisse alleine durch eine ein- bis zweistündige Abstinenz vor der Messung oder ein nur leichtes Ausatmen in das Gerät manipulieren können. Alternativ kann der Cotininspiegel in Blut, Speichel oder Urin des Patienten bestimmt werden. Dieser Test ist allerdings wesentlich aufwendiger und kostenintensiver bei nur geringfügig höherer Sensitivität und Spezifität (Murray et al. 1993).

1.3.4.1 Indikation und Diagnostik zur Rauchentwöhnung

Grundsätzlich ist angesichts des schädlichen Einflusses von Zigaretten und den Folgeerkrankungen jede Entwöhnung sinnvoll. Grundliegende Indikationen sind die Vermeidung von Erkrankungen, Behandlung von mit dem Rauchen assoziierte Erkrankungen wie COPD, Ulcus ventriculi oder Hypertonie, Rehabilitation nach Ereignissen, die an das Rauchen gekoppelt sind wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Amputationen und der Schutz von Passiv-Rauchern (Haustein und Groneberg 2008).

Eine Einstufung des Rauchers kann anhand standardisierter Tests wie dem Fagerström-Test für Tabakabhängigkeit und dem CO-Gehalt der Ausatemluft erreicht werden.

1.3.4.2 Selbsthilfemaßnahmen

Je nach Alter, Situation und Rauchverhalten können verschiedene Dinge zur Motivation zur Rauchentwöhnung beitragen. Aufhänger für den Entschluss das Rauchen zu beenden können zum Beispiel Erkrankungen oder Todesfälle im Umfeld, der eigene Gesundheitszustand oder auch eine Wette sein. Selbsthilfeprogramme können einen Leitfaden und eine gewisse Struktur zur Rauchentwöhnung beitragen und damit dessen Erfolgsaussichten verbessern. Wird die Rauchentwöhnung in der Gruppe durchgeführt, kann die Effektivität weiter gesteigert werden (Stead und Lancaster 2005). Als Medien stehen Bücher, Fernsehsendungen, Broschüren, Manuale oder ähnliches zur Verfügung. Eine wichtige Komponente bei der Selbsthilfe zum Rauchstopp ist eine sportliche Betätigung (Marcus et al. 1991). Zum einen verhindert sie die von einigen Rauchern befürchtete Gewichtszunahme nach dem Rauchstopp (Kawachi et al. 1996), zum anderen wirkt sie sich günstig auf das Craving (Roberts et al. 2012) aus und steigert die körperliche Gesundheit (Pate et al. 1995). Auch Schlafstörungen (O'Connor und Youngstedt 1995), Verstimmungen und innere Anspannungen können durch Sport gemindert werden (Haustein und Groneberg 2008). Die Unterstützung durch den Partner kann sich zudem positiv auf den Entwöhnungserfolg auswirken, vor allem wenn der Partner selber nicht raucht (McBride et al. 1998).

1.3.4.3 Kurzinterventionen

Bereits der Vorschlag eines zur Rauchberatung ausgebildeten Arztes und ein motivierendes Gespräch, das Rauchen zu beenden, können hilfreich sein. Wichtig ist dabei ein individuelles und patientenbezogenes Gespräch, in dem der Patient sein gegebenenfalls

widersprüchliches Verhalten zu seinen Lebensvorstellungen erarbeitet und ihm aufgezeigt werden kann. Dies gibt dem Raucher einen erneuten Anstoß, sich mit der Thematik auseinanderzusetzen und die Vor- und Nachteile des Rauchens für sich zu erörtern und dadurch dem Entschluss des Ausstiegs näher zu kommen (Möller et al. 2011). Im Anschluss an die Gespräche stattfindende telefonische Beratungen im Verlauf können den Erfolg und die Dauerhaftigkeit des Rauchstopps unterstützen (Weissfeld und Holloway 1991).

1.3.4.4 Psychoedukative Programme und Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie in der Gruppe zählt derzeit zu den wirksamsten Therapiemöglichkeiten, um das Rauchen zu beenden (Stead und Lancaster 2005). Es wird angenommen, dass das Rauchen ein durch Konditionierung situationsbedingtes, ritualisiertes und erlerntes Verhalten ist, welches durch Verhaltenstherapie wieder verlernt werden kann (Tölle und Windgassen 2014). In den Sitzungen werden in der Regel drei Phasen durchlaufen. Zu Beginn soll durch psychoedukative Maßnahmen und das Besprechen von rückfallkritischen Situationen die Motivation zum Durchhalten gefördert werden. In der zweiten Phase kommt es zum sofortigen oder graduellen Rauch-Stopp (Möller et al. 2011). Ziel in dieser Phase ist es, den Patienten in der Selbstkontrolle zu schulen. Dies kann auf unterschiedlichen Wegen, wie zum Beispiel der Löschung von Verhaltensmustern, kognitiver Umstrukturierung oder Vorsatzbildung, erreicht werden. Die Verhaltenstherapie unterstützt den Patienten dabei, die psychische Abhängigkeit zu überwinden (Haustein und Groneberg 2008). Gerade die Kombination mit Nikotinpflastern, die zunächst die körperlichen Entzugssymptomaten lindern können, ermöglicht dem Patienten einen schrittweisen und vielversprechenderen Entzug (Tölle und Windgassen 2014). In der dritten Phase liegt der Fokus auf der Stabilisierung der Abstinenz, die durch alternative und gesundheitsfördernde Verhaltensweisen, das Erlernen der Bewältigung von Stresssituationen und Vorbereitung zur Vermeidung von Rückfällen, erreicht werden kann (Möller et al. 2011).

Die Integration von neuen Verhaltensweisen in den Alltag und die Belohnung bei Erreichung von gesetzten Zielen sind eine weitere wichtige Komponente (Haustein und Groneberg 2008).

1.3.4.5 Pharmakotherapie

Zur unterstützenden und abstinenzfördernden Behandlung stehen viele Medikamente zur Verfügung, wobei nur für wenige von ihnen in Studien eine Effektivität, im Sinne einer Reduktion der Entzugssymptomaten und des Cravings, nachgewiesen werden konnte. Beim Einsatz von Medikamenten ist immer eine zuverläßige Konsultation eines Arztes mit entsprechender Anamnese zu Vorerkrankungen und weiteren Medikamenteneinnahmen durchzuführen, um Interaktionen zu vermeiden.

Nikotinersatztherapeutika stehen in den verschiedensten Formen zur Verfügung. Zur Anwendung kommen Kaugummis, Pflaster, Nasensprays, Inhaler oder Sublingualtabletten. Die Nikotinsubstitution mittels dieser Therapeutika wird allerdings nur für eine maximale Dauer von drei Monaten mit gradueller Dosisreduktion empfohlen und dient daher nur dem Übergang (Möller et al. 2011). Kaugummi und Pflaster sollten vorrangig verwendet werden, Nasenspray ist eine Abhängigkeitsgefahr nachgewiesen worden (Stead et al. 2012). Die Dosierung aller Präparate richtet sich dabei nach der vorherigen gerauchten Anzahl an Zigaretten. Die Abstinenzwahrscheinlichkeit durch die therapeutische Nikotinsubstitution konnte in Studien um den Faktor 1,5 bis 2 erhöht werden (Stead et al. 2008). Bei starker Abhängigkeit konnte eine Kombination aus mehreren Präparaten die Erfolgsquote der Raucherentwöhnung steigern (Silagy et al. 2004). Pflaster sind meist für die Unterdrückung des Cravings nicht ausreichend, auch wenn sie für eine langfristige Behandlung vorzuziehen sind. Zur Unterdrückung des Cravings sind wegen ihrer schnelleren Anflutung eher Präparate wie das Nasenspray oder Kaugummi geeignet (Stead et al. 2012).

Folgende Kriterien sollten für den Beginn einer Therapie mit Nikotinersatztherapeutika erfüllt werden: ein täglicher Konsum von mehr als 15 Zigaretten, tiefe und häufige Züge an einer Zigarette, erhöhte CO-Messwerte in der Ausatemluft, Probleme bei der Unterlassung des Rauchens durch äußere Umstände, über fünf Punkte im Fagerström-Test (Haustein und Groneberg 2008).

Wie bei jedem Medikament können auch bei Nikotinersatztherapeutika Nebenwirkungen auftreten. So kann es vor allem bei oral eingenommenen Medikamenten wie den Kaugummi oder den Sublingualtabletten zu Schluckauf, gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Kiefer und Mundbereich, Sodbrennen, Husten und Ulcera in der Mundhöhle kommen (Wallstrom et al. 1999). Pflaster können hingegen Hautirritationen oder Schlafstörungen verursachen (Fiore et al. 1992; Palmer et al.

1992). Bei der Benutzung von Inhalern kann es zu Husten oder Kratzen und Brennen im Hals kommen (Schneider et al. 1996). Beim Nasenspray wurde über eine irritierte, laufende Nase und häufiges Niesen geklagt (Stead et al. 2012). Auch Brustschmerzen und Palpitationen wurden bei dem Gebrauch von Nikotinersatztherapeutika beschrieben (Mills et al. 2010).

Das zu den Noradrenalin/Dopamin Reuptake-Hemmern zugehörige, verschreibungs-pflichtige Antidepressivum Bupropion aus der Gruppe der Amphetamine verschafft eine Linderung der Entzugssymptome und des Cravings. Als Nebenwirkung können bei der Einnahme von Bupropion neben Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Depression, Hautausschläge, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen und Mundtrockenheit auch epileptische Anfälle auftreten, weswegen die Einnahme mit einem Arzt besprochen und von ihm überwacht werden muss (Patel et al. 2010; Wooltorton 2002; Haustein 2003). Eine Gewichtszunahme ist zwar möglich, aber weniger stark ausgeprägt als bei einem Raucher, der ohne Bupropion versucht aufzuhören (Preskorn und Othmer 1984; Haustein und Groneberg 2008). Im Vergleich zu der Einnahme eines Placebo-Präparates konnte die Erfolgsrate unter Bupropion verdoppelt werden (Hughes et al. 2007). Eine Studie von Brody und Kollegen (2004) konnte darüber hinaus eine Reduktion der neuronalen Aktivität im ACC bei der Demonstration von nikotinassozierten zu neutralen Bildern im Vergleich zu Probanden, die nicht mit Bupropion therapiert wurden, feststellen. Die mit Bupropion therapierten Raucher wiesen auch ein geringeres Craving und eine geringere Erhöhung auf der Urge to smoke Scale, im Vergleich zu nicht behandelten Rauchern, auf (Brody et al. 2004). Verschiedene weitere Studien haben ergeben, dass die Kombination von Bupropion mit Nikotinersatztherapeutika positiv unterstützend bei der Rauchentwöhnung wirken kann (Jamerson 2001). Auch wenn Bupropion in anderen Ländern wie den USA oder Großbritannien als Mittel der ersten Wahl zur Rauchentwöhnung eingesetzt wird, gilt es in Deutschland wegen der teils gravierenden Nebenwirkungen und der unwesentlich besseren Ergebnisse in mehreren Studien nur als zweite Wahl nach den Nikotinersatztherapeutika (Haustein und Groneberg 2008).

Vareniclin kann als partieller Agonist am nAChR den Verzicht von Nikotin positiv beeinflussen. Es simuliert die Effekte von Nikotin und trägt zur weiteren dopaminergen Stimulation bei, die zuvor durch das Rauchen ausgelöst wurde. Bei zusätzlichem Ta-

bakkonsum kann das aufgenommene Nikotin seine Wirksamkeit nicht entfalten, was eine Reduktion des Konsums mit sich bringt (Möller et al. 2011; Haustein und Groneberg 2008). An Nebenwirkungen sind Übelkeit, Kopfschmerz, Erbrechen, Schlaflosigkeit und Flatulenz bekannt (Panel, Tobacco Use and Dependence Guideline 2008; Gonzales et al. 2006). Das Wirksamkeitsprofil von Vareniclin liegt laut Studienlage höher als jene von Bupropion und Nikotinersatztherapeutika (Cahill et al. 2012). Ob es sich allerdings in der Praxis durchsetzen kann, kann momentan aufgrund der noch geringen Studienlage nicht abschließend beurteilt werden.

1.3.4.6 Prävention

Da Tabak eine der schädlichsten legalen Drogen ist, sollte der Prävention, vor allem von Jugendlichen und jungen Erwachsenen, ein spezielles Augenmerk geschenkt werden. Kompetenzprogramme wie das Projekt KLASSE2000 des Klinikums Nürnberg oder "Be smart - don't start" des Institutes für Therapieforschung Nord, versuchen dabei, das Körperbewusstsein, soziale Kompetenzen und das Selbstwertgefühl von Kindern und Jugendlichen zu stärken (Möller et al. 2011).

Abschreckende Bilder auf den Schachteln und das Verbot von Werbung waren nur wenig erfolgreich (Saffer und Chaloupka 2000), die Erhöhung der Preise für Zigaretten konnte hingegen eine größere Wirksamkeit erzielen (Jha und Chaloupka 2000). Auch die Reduktion des Anteils an Nikotin in den Zigaretten zeigte nur einen geringen Erfolg, da andere schädliche Substanzen in den Zigaretten nicht gleichermaßen reduziert wurden und die meisten Raucher, um ihren Nikotinbedarf zu decken, dadurch mehr konsumierten (Tölle und Windgassen 2014).

1.4 Neurofeedback anhand von real-time funktioneller Magnetresonanztomographie (rtfMRT)

1.4.1 Entwicklung des Neurofeedbacks

Neurofeedback bedeutet, dass ein Proband ein Feedback über seine neuronale Aktivität erhält, die er dann beeinflussen und regulieren kann. Dabei wird die Methode des operanten Lernens genutzt. Um ein optimales Lernen zu ermöglichen, muss die Belohnung (ersichtliche Veränderung der neuronalen Aktivität im Feedback und damit die Kontrol-

le über die eigene neuronale Aktivität) direkt auf die vom Probanden geänderten Reaktionen folgen (Skinner 1984; Sulzer et al. 2013a).

Seit den 1960ern wurden EEG-Neurofeedback-Verfahren genutzt um willentliche Kontrolle über das eigenen Gehirn und dessen Aktivitäten zu erlangen. In der vielfältig vorhandenen Literatur zum Thema Neurofeedback mittels EEG konnte gezeigt werden, dass es mittels Training möglich ist, die Kontrolle über oszillierende und evozierte Gehirnaktivität zu erlangen. Viele Studien haben zudem ergeben, dass das Kontrollieren von neuronaler Aktivität das Verhalten beeinflussen und modifizieren kann, was auch therapeutisch, zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie (Kotchoubey et al. 2001) oder ADHS (Linden et al. 1996; Meisel et al. 2013), genutzt werden kann. Mittels EEG können jedoch keine subkortikalen Regionen erreicht und gemessen werden, auch die räumliche Auflösung ist im Vergleich zum MRT wesentlich geringer, was ihren Gebrauch einschränkt (Caria et al. 2012).

Mit der von Cox und Kollegen (1995) erstmals vorgestellten rtfMRT wurde eine neue, innovative Vorgehensweise in der Neurowissenschaft geschaffen, bei der neuronale Feedback-Signale dazu genutzt wurden, das Verhalten und regionale neuronale Aktivitäten des Probanden zu beeinflussen (Cox et al. 1995).

Mittels fMRT ist eine nichtinvasive Darstellung der neuronalen Aktivität des Gehirns möglich, allerdings auch der tieferen Schichten und in besserer Auflösung als mit dem EEG. Durch Weiterentwicklung der MRTs und Computer ist heutzutage eine so schnelle Datenakquirierung und Verarbeitung durchführbar, dass eine Analyse in "real-time" ermöglicht wurde (Caria et al. 2012).

Statistische Modelle wie das General Linear Modell (Bagarinao et al. 2003), Methoden zur Bildbearbeitung, wie die Bewegungskorrektur (Mathiak und Posse 2001) und die Korrektur von Verzerrungs- beziehungsweise Auslöschungsartefakten (Weiskopf et al. 2005), können mittlerweile während der MRT-Messungen durchgeführt werden.

Die real-time fMRT erlaubt, neben der Darstellung anatomischer Strukturen, eine simultane Messung und Darstellung der Gehirnaktivität während einer fortlaufenden Aufgabe. Sie ermöglicht die nichtinvasive Manipulation neuronaler Aktivität in bestimmten Gehirnarealen (Caria et al. 2012). Die momentane Studienlage zeigt, dass dadurch das Verhalten geändert werden kann (Weiskopf et al. 2007; deCharms 2008; Caria et al. 2007). In Bildgebungs-Experimenten gilt das Verhalten in der Regel als unabhängige und die neuronale Aktivität als abhängige Variable. Zur Beurteilung der Verhaltenseffekte werden vor und nach den MRT-Messungen Fragebögen von den Pro-

banden ausgefüllt. Die neuronale Aktivität wird beim rtfMRT indirekt anhand von Durchblutungsänderungen und in deren Folge Änderungen im BOLD-Signal dargestellt (siehe 3.3.1.2 Funktionelle MRT) (Caria et al. 2012; Hartwell et al. 2013).

Im Vergleich zu der schnellen Überleitung von EEG-Informationen innerhalb von Millisekunden ist die fMRT-Datenaquirierung mit ca. 500ms eher langsam, was aber wegen der verzögerten und noch langsameren BOLD-Reaktion nicht als problematisch einzustufen ist (Brühl 2015; Feinberg et al. 2010). Den Probanden muss allerdings mitgeteilt werden, dass das ihnen übermittelte Feedback sie mit einer Verzögerung von zwei bis vier Sekunden erreicht, so dass sie das Ergebnis ihrer Anstrengungen, das Feedbacksignal zu verändern, auch erst zwei bis vier Sekunden danach erhalten (Brühl 2015).

1.4.2 Ablauf

Bei der Durchführung von Neurofeedback mittels rtfMRT werden verschiedene Abläufe nacheinander geschaltet. Zunächst wird die neuronale Aktivität in einer zuvor bestimmten Region (region of interest) oder von Interaktionen zwischen Regionen mittels BOLD-Technik gemessen und dargestellt. Die funktionellen Daten werden anschließend an einen Computer weitergeleitet und anhand spezieller Programme direkt analysiert (Kopfbewegung, Bildverzerrungen, Atmung, statistische Analysen) und verarbeitet. Dem Probanden kann daraufhin ein Feedback über seine neuronale Aktivität in Echtzeit direkt in den MRT rückgeleitet werden (s. Abb. 2). Ein visuell dargestelltes Feedback ist dabei die häufigste Form. Den Probanden wird ihre neuronale Aktivität zum Beispiel mittels eines graphischen Thermometers, einer Zeitreihen-Grafik oder einer Karte des Gehirns mit blau und rot gefärbten Arealen dargestellt (Caria et al. 2012).

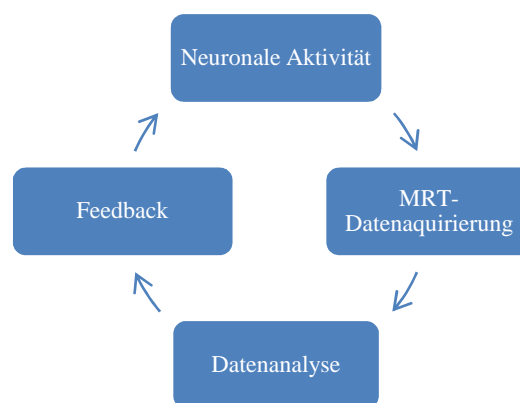


Abb. 2: Schemazeichnung zum rtfMRT-Regelkreis: Die neuronale Aktivität wird mittels MRT erhoben, die funktionellen Daten werden simultan ausgewertet und als Feedback an den Probanden zurückgeleitet.

Die Probanden können bei der Suche nach einer für sie passenden kognitiven, emotionalen oder motorischen Technik, ihre neuronale Aktivität zu beeinflussen, entweder sich selber Strategien überlegen, was ihnen mehr Optionen ermöglicht, oder sie können Hilfestellungen im Sinne von vorgegebenen Taktiken erhalten (Caria et al. 2012).

Das Neurofeedback kann dem Probanden entweder kontinuierlich oder intermittierend angezeigt werden.

1.4.3 Vorausgesetzte Bedingungen und Vorgehen

Damit Neurofeedback mittels rtfMRT genutzt werden kann, müssen zuvor die Regionen, die mit dem zu verändernden, beobachtenden Verhalten, beziehungsweise mit dem zu behandelnden Krankheitsbild assoziiert sind, ermittelt werden (Hartwell et al. 2013).

Um die vermutete Fähigkeit eines Probanden, erfolgreich seine neuronale Aktivität willentlich beeinflussen zu können, einschätzen zu können, haben Hartwell und Kollegen (2013) ihre Probanden vor den Neurofeedback-Messungen im MRT eine simple Biofeedback-Aufgabe durchführen lassen. Die Aufgabe bestand darin, die Hauttemperatur eines Fingers innerhalb von 10 Minuten, durch willentliche arterielle Vasodilatation, zu erhöhen. Dabei wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Erfolg bei der Biofeedback-Aufgabe und den Leistungen im rtfMRT festgestellt (Hartwell et al. 2013).

Physiologische Daten sollten ebenfalls während der Aufnahme im MRT gesammelt werden, um dadurch entstandene Artefakte zu erkennen. Des Weiteren kann damit vermieden werden, dass Probanden bewusst oder auch unbewusst durch beispielsweise Zungenbewegungen, Veränderungen in der Atmung oder des Herzschlags oder allgemeiner Erregung, die gemessene neuronale Aktivität beeinflussen. Bisher können physiologische Artefakte noch nicht in Echtzeit, sondern nur in nachträglichen Analysen ausgeglichen werden (Hu et al. 1995; Caria et al. 2012).

Um eine Aussage über die Wirksamkeit von Neurofeedback-Experimenten machen zu können, sind Kontrollgruppen sinnvoll. Den Probanden in der Kontrollgruppe kann entweder ein Feedback aus einer nicht mit dem Verhalten assoziierten Region oder von einem vorherigen Probanden eingespielt werden oder erhält kein Feedback. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass ein falsches Feedback mit der Zeit bei den betroffenen Probanden eine unbeabsichtigte Frustration und damit einen Abfall in ihren Bemühungen, ihre neuronale Aktivität zu kontrollieren, hervorrufen kann (deCharms et al. 2005; Brühl 2015; Hartwell et al. 2013).

1.4.4 Transfer und Wirksamkeit

Theoretisch gesehen sollte exzessives Training zu einem Abspeichern der erlernten Fähigkeit, ähnlich wie das Abspeichern einer erlernten Bewegung in den Basalganglien, mittels neuroplastischer Mechanismen führen (Birbaumer et al. 2013).

Nach vier Trainingsdurchgängen gelang es gesunden Probanden in einer Studie von deCharms und Kollegen (2004) auch ohne Feedback das BOLD-Signal und damit ihre neuronale Aktivität zu verändern. Dieses Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass die Trainingseffekte zum einen auch außerhalb der experimentellen Situation persistieren und zum anderen auch im realen Leben angewendet werden können (deCharms et al. 2004). Ruiz und Kollegen (2013) konnten hingegen nach 13 Trainingsdurchgängen im Transfer-Durchgang keinen signifikanten Unterschied der neuronalen Aktivität im Vergleich zu den Ausgangswerten feststellen. Dies könnte aber auch damit zusammenhängen, dass es sich in ihrer Studie um an Schizophrenie erkrankte Probanden gehandelt hat. Sie konnten dafür eine positive Korrelation zwischen den Trainingsdurchgängen und dem Transfer-Durchgang, bezüglich der generellen Fähigkeit neuronale Aktivitäten zu beeinflussen, feststellen (Ruiz et al. 2013).

Inwieweit der Transfer der erlernten Fähigkeit möglich ist, hängt vermutlich zum einen mit der Auswahl der Probanden und zum anderen von dem Gehirnareal ab, das beeinflusst werden soll.

1.4.5 Gegenanzeigen

Bei den seit über zwanzig Jahren durchgeführten MRT-Anwendungen wurden bisher keine Zwischenfälle oder Nebenwirkungen festgestellt, zumindest solange an den Sicherheitsbestimmungen festgehalten wurde (Shellock und Crues 2004; Schenck 2000). Die einzigen bisher angegebenen Nebenwirkungen des rtfMRT sind mentale Ermüdung und körperliche Unbequemlichkeit, die als natürliche Begleiterscheinungen von Experimenten mit hohen kognitiven Anforderungen und nur minimal erlaubter Kopfbewegung anzusehen sind (Sulzer et al. 2013a).

1.4.6 Wirksamkeit und therapeutische Ansätze

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass es Probanden möglich ist, willentliche Kontrolle über spezifische Areale im Gehirn zu erlangen, indem sie erlernen, das BOLD-Signal zu regulieren und dadurch das eigene Verhalten zu verändern (Caria et al. 2010; deCharms et al. 2005; Rota et al. 2009). Durch Neurofeedback aus jeweils unterschiedlichen Regionen konnte in diesen Studien eine Veränderung in der Wertigkeit von emotionalen Stimuli (Caria et al. 2010), der Wahrnehmung von Schmerz (deCharms et al. 2005) und der Beurteilung von emotionaler Prosodie (Rota et al. 2009) festgestellt werden. Diese Studien zeigten, dass bei gesunden Probanden durch eine Veränderung von neuronaler Aktivität eine Veränderung im Verhalten möglich ist.

Caria und Kollegen (2010) untersuchten für ihre Studie 27 Probanden welche in drei Gruppen unterteilt wurden. Die ersten beiden Gruppe durchliefen vier Neurofeedback-Durchgänge in denen ihnen aufgetragen wurde, mittels Neurofeedback, ihre Aktivität in der Insula zu erhöhen, wobei nur einer Gruppe die tatsächliche Aktivität aus der Insula übermittelt wurde und die andere ein Sham-Feedback erhielt. Alle drei Gruppe wurden danach angewiesen Bilder mit neutralen und aversiven Gesichtern zu bewerten. Die Probanden, die zuvor mittels Neurofeedback die Aktivität in der Insula steigern konnten, bewerteten die aversiven Bilder signifikant negativer als die Probanden, die ein falsches Feedback oder gar kein Feedback-Training erhalten hatten (Caria et al. 2010). In der Studie von deCharms und Kollegen (2005) wurden 36 gesunde und 12 Probanden mit chronischen Schmerzen untersucht. Die Probanden erlernten im rtfMRT ihre neuronale Aktivität im rostralen anterioren cingulären Cortex (rACC) willentlich zu regulieren. Dabei konnte eine signifikante Abnahme des Schmerzempfindens auf einen thermalen Schmerzreiz beziehungsweise der chronischen Schmerzen bei der Reduktion der neuronalen Aktivität im rACC festgestellt werden (deCharms et al. 2005).

Rota und Kollegen (2009) nutzten in ihrer Studie das rtfMRT um bei zwölf Probanden die Aktivität im inferioren frontalen Gyrus mittels Neurofeedback zu beeinflussen. Sieben der Probanden erhielten ein richtiges Feedback. Die restlichen fünf Probanden dienten als Kontrollgruppe und erhielten ein Sham-Feedback aus einer für die Studie nicht relevanten Region. Sowohl vor als auch nach den Neurofeedback-Durchgängen wurde das Verständnis von affektiver Prosodie (d.h. der emotionalen Betonung in Sätzen) bei den Probanden getestet. Die Probanden, die das richtige Feedback erhielten konnten ihre neuronale Aktivität in der ausgewählten Region signifikant steigern und

zeigten nach dem Neurofeedback-Training im Vergleich zur Kontrollgruppe, ein signifikant besseres Verständnis für emotionale Prosodie als davor (Rota et al. 2009).

Andere Studien konnten zeigen, dass es durch Neurofeedback mittels rtfMRT bei Patienten möglich ist, durch Veränderung der Aktivität in krankheitsrelevanten Gehirnregionen Einfluss auf das Krankheitserleben zu nehmen. Verschiedene Krankheitsbilder, wie Morbus Parkinson (Subramanian et al. 2011), Zustand nach Schlaganfall (Sitaram et al. 2012), Schizophrenie (Ruiz et al. 2013), Depression (Linden et al. 2012), Rauchen (Li et al. 2013), Tinnitus (Haller et al. 2010) und Zwangsstörungen (Scheinost et al. 2014), konnten mittels dieser Methode untersucht und positiv beeinflusst werden.

In der Studie von Subramanian und Kollegen (2011) nahmen zehn Parkinsonpatienten teil. Die Patienten wurden in zwei gleich große Gruppen unterteilt und nahmen an zwei Tagen mit jeweils zwei Neurofeedback-Durchgängen teil. Alle Patienten sollten alleine durch das Vorstellen von Bewegung die Aktivität in der supplementären-motorischen Rinde steigern. Die erste Gruppe erhielt ein richtiges Feedback aus diesem Areal, die zweite Gruppe nur ein Sham-Feedback. Die Patienten, die ihre neuronalen Reaktionen in der supplementären-motorischen Rinde steigern konnten, zeigten, im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit dem Sham-Feedback, eine Verbesserung in der Bewegungsgeschwindigkeit und der klinischen Bewertung der motorischen Symptome (Subramanian et al. 2011).

Sitaram und Kollegen (2012) evaluierten in ihrer Studie den Nutzen von rtfMRT für Schlaganfallpatienten. Hierfür erlernten zum einen Schlaganfallpatienten aber auch gesunde Kontrollprobanden mittels Neurofeedback ihre neuronale Aktivität im ventralen prämotorischen Cortex zu steigern. Die Steigerung der neuronalen Aktivität korrelierte bei den Probanden negativ mit der intrakortikalen Hemmung, welche dadurch signifikant verringert werden konnte. Für die Probanden konnte dadurch ein therapeutischer Vorteil erzielt werden (Sitaram et al. 2012).

Patienten mit Schizophrenie erlernten in der Studie von Ruiz und Kollegen (2013) mittels rtfMRT die neuronale Aktivität in der anterioren Insel zu erhöhen und verbesserten dadurch ihre Fähigkeit Emotionen in Bildern von Gesichtern zu erkennen. Die Probanden wurden an den vier Messtagen angewiesen, während der drei Neurofeedback-Durchgänge, sich emotionale Erinnerungen ins Gedächtnis zu rufen und dadurch ihre Aktivität in der anterioren Inselregion zu beeinflussen. Nicht nur die Fähigkeiten der Probanden Emotionen besser deuten zu können veränderte sich, sondern auch die Konnektivität zwischen der Insel und anderen Hirnregionen aus dem emotionalen Netzwerk

wie zum Beispiel dem medialen präfrontalen Cortex und der Amygdala (Ruiz et al. 2013).

Linden und Kollegen (2012) erreichten in ihrer Neurofeedbackstudie einen signifikanten Rückgang der klinischen Symptomatik bei acht Probanden mit Depression. Die Teilnehmer erlernten mit Hilfe von vier Neurofeedback-Sitzungen im rtfMRT ihre neuronale Aktivitäten in Hirnregionen, die mit der Erzeugung positiver Emotionen assoziiert sind, wie zum Beispiel der Inselregion oder dem ventrolateralen präfrontalen Cortex, zu steigern. Weitere acht depressive Probanden wurden einer Kontrollgruppe zugeordnet. Sie erhielten das gleiche kognitive Training wie die erste Gruppe allerdings ohne Neurofeedback. In der Kontrollgruppe konnten, im Gegensatz zur ersten Gruppe, keine klinischen Verbesserungen der Symptome erreicht werden (Linden et al. 2012).

Auch die Symptome von Patienten mit Tinnitus konnten durch rtfMRT-Training gemindert werden. Haller und Kollegen (2010) brachten in ihrer Studie sechs Probanden die unter chronischem Tinnitus litten bei, ihre neuronale Aktivität, mittels Neurofeedback, in der Hörrinde zu signifikant reduzieren. Bei 30% der Probanden führte dies zu einer subjektiven Abnahme der Beschwerden (Haller et al. 2010).

Scheinost und Kollegen (2014) untersuchten in ihrer Studie in wie weit Probanden mit Zwangsstörungen ihre Symptome mittels Neurofeedback-Training im rtfMRT verringern können. Als Feedback zeigten sie den Probanden ihre neuronale Aktivität in einem Areal des orbitofrontalen und des anterioren präfrontalen Cortex und leiteten sie an dieses zu beeinflussen. Die geänderten neuronalen Aktivitäten führten in den Probanden zu einer Abnahme ihrer Symptome (Scheinost et al. 2014).

Bezüglich der Rauchentwöhnung führten Li und Kollegen (2013) eine der ersten Neurofeedback-Studien mit zehn Rauchern durch. Den für zwei Stunden abstinenten Rauchern wurden im MRT neutrale und nikotinassoziierte Bilder in Blöcken präsentiert. Der erste Durchgang, in dem die Probanden die Bilder nur auf sich wirken ließen und das Craving zulassen sollten, diente lediglich dem Auffinden einer individuellen region of interest (ROI) im anterioren cingulären Cortex (ACC). Es folgte daraufhin ein Neurofeedback-Durchgang in dem die Probanden angewiesen wurden, bei den nikotinassoziierten Bildern ihre neuronale Aktivität im ACC, die ihnen in Form eines Balkendiagramms angezeigt wurde, zu reduzieren. Der dritte Durchgang entsprach dem ersten mit dem Unterschied, dass die Probanden nun versuchen sollten ihrem Craving zu widerstehen und diente der Lokalisation der zweiten ROI, die sich im medialen präfrontalen Cortex (mPFC) befand. Im vierten Durchgang erhielten die Probanden während der

Präsentation der Bilder Feedback zu ihren neuronalen Reaktionen im mPFC und wurden angewiesen dem Craving zu widerstehen und die neuronale Aktivität im mPFC nach oben zu regulieren. Während der Durchgänge bewerteten die Probanden mehrmals ihr momentanes Craving. Letztendlich konnten Li und Kollegen anhand ihrer Studie nachweisen, dass es den Probanden möglich war ihre neuronale Aktivität im ACC mittels rtfMRT Neurofeedback zu senken und damit auch eine Reduktion des Craving zu erzielen. Eine signifikante Steigerung der Aktivität im mPFC und eine damit einhergehende Beeinflussung des Cravings waren allerdings nicht möglich (Li et al. 2013).

2 Fragestellungen und Hypothesen

2.1 Fragestellungen

1. Wie verändern sich die neuronalen Reaktionen durch real-time-fMRT bei Rauchern der Real-Gruppe, deren Rauchverhalten sich nach sechs Monaten zum Positiven verändert hat? Wie verändern sich die neuronalen Reaktionen durch real-time-fMRT bei Rauchern der Sham-Gruppe, deren Rauchverhalten sich nach sechs Monaten zum Positiven verändert hat?
2. Sind Probanden, die nach sechs Monaten ihr Rauchverhalten zum Positiven verändert haben, der Real-Bedingung bei der Modulation der neuronalen Aktivität der Ziel-ROI erfolgreicher als Probanden der Sham-Bedingung.
3. Haben Rauchverhalten in der Vergangenheit, Persönlichkeitsfaktoren, beziehungsweise Befindlichkeitsparameter, Einfluss auf die Modulierbarkeit der neuronalen Reaktionen bei Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten ihr Rauchverhalten zum Positiven verändert haben?

2.2 Hypothesen

1. Die neuronalen Aktivitäten im anterioren cingulären Cortex, im dorsolateralen präfrontalen Cortex, in der Inselregion und in Arealen im parietalen Cortex können durch real-time fMRT-Training signifikant verringert werden.
2. Probanden, die nach sechs Monaten ihr Rauchverhalten zum Positiven verändert haben, der Real-Bedingung weisen eine signifikant höhere Reduktion in der neuronalen Aktivität im anterioren cingulären Cortex, dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und der Inselregion auf als Probanden der Sham-Bedingung.
3. Bei Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten ihr Rauchverhalten zum Positiven verändert haben, korreliert der Zigarettenkonsum in der Vergangenheit positiv mit den neuronalen Reaktionen in den Zielregionen. Eine starke Ängstlichkeit führt insgesamt zu einer ausgeprägteren Modulierbarkeit der neuronalen Reaktionen als geringe Ängstlichkeit.

3 Material und Methoden

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Die Rekrutierung der Probanden für die Studie erfolgte für die ersten drei Rauchfrei-Kursen durch eine Anzeige in einer lokalen Tageszeitung. Für den vierten Kurs wurde zusätzlich die gleiche Anzeige im Intranet des Klinikums der LMU geschaltet.

Circa eine Woche nach der Veröffentlichung der Anzeige in der Zeitung fand ein Informationsabend zur Studie durch die Tabakambulanz der Psychiatrischen Klinik der LMU statt, an dem die potentiellen Probanden über den Ablauf des Rauchfrei-Kurses und der Studie aufgeklärt wurden. Am Tag danach konnten sich alle Interessenten um einen Platz in der Studie bei der Tabakambulanz bewerben. Anhand einer Checkliste (s. Anhang) wurde die Tauglichkeit der Probanden überprüft.

Zu den Ausschlusskriterien zählen:

- Neurologische und /oder psychiatrische Erkrankungen
- Herzschrittmacher oder Vorhandensein von Metallteilen im Körper (z.B. Prothesen, Insulinpumpe, Cochleaimplantate)
- großflächige Tattoos
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Platzangst

Von den insgesamt 54 rekrutierten Probanden wurden insgesamt 13 Probanden (acht Frauen und fünf Männer) im Nachhinein aus der Auswertung ausgeschlossen, so dass nur die Ergebnisse von 41 Probanden im weiteren Verlauf berücksichtigt wurden. Gründe hierfür waren Messfehler und fehlende Messtermine (zwei Probanden), Permanent Make-up (ein Proband), Abbruch des Rauchfrei-Kurses und fehlende Änderung im Rauchverhalten während des Kurses (sechs Probanden), strukturelle anatomische Normabweichungen des Gehirns (zwei Probanden), klinisch diagnostizierte, medikamentös behandelte Depression (ein Proband) und psychisch auffälliges Verhalten (ein Proband).

In die Auswertung der vorliegenden Arbeit, wurden nur Probanden, welche nach sechs Monaten rauchfrei waren beziehungsweise den Konsum um mindestens 25% reduziert hatten eingeschlossen. Acht der 41 Teilnehmenden hatten das Rauchverhalten nicht überdauernd geändert (sieben aus der Real- und einer aus der Sham-Gruppe), drei weitere konnten nicht mehr zum Follow-up erreicht werden, so dass nicht bekannt ist, ob sie rückfällig wurden oder nicht. Die verbleibenden 30 Probanden haben nach sechs

Monaten erfolgreich den Nikotinkonsum reduziert oder ganz beendet. Die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse und Angaben beziehen sich auf 30 Probanden, die zu Beginn der Studie randomisiert in eine Real- und eine Sham- (Placebo-) Gruppe eingeteilt worden waren. 16 Probanden, von denen 13 männlich und drei weiblich sind, wurden dabei der Real- und 14, von denen neun männlich und fünf weiblich sind, der Sham- Gruppe zugeordnet.

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|---|-------|-------|-------|-------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| Alter | 46,38 | 9,47 | 46,93 | 12,86 | 0,893 |
| Anzahl der Ausbildungsjahre | 13,46 | 2,45 | 12,10 | 2,69 | 0,209 |
| Pack years | 29,03 | 13,71 | 31,07 | 14,61 | 0,696 |
| Zigarettenkonsum letzte 30 Tage | 28,38 | 4,58 | 27,86 | 1,66 | 0,563 |
| Zigarettenkonsum pro Tag | 19,88 | 6,85 | 23,93 | 6,56 | 0,110 |
| Beginn des regelmäßigen Rauchens | 16,78 | 2,93 | 16,86 | 4,64 | 0,957 |
| Zigarettenkonsum ohne Unterbrechung (in Jahren) | 27,83 | 10,61 | 23,28 | 14,63 | 0,348 |
| Zigarettenkonsum in Jahren | 29,75 | 10,88 | 30,14 | 13,85 | 0,931 |
| Entzugssymptomatik Dauer in Tagen | 6,11 | 4,51 | 7,44 | 10,04 | 0,725 |
| Wichtigkeit des Rauchstopps (Skala von 1-10) | 9,25 | 1,00 | 9,15 | 1,46 | 0,835 |
| Zuversicht des Rauchstopps (Skala von 1-10) | 7,73 | 1,34 | 8,08 | 1,89 | 0,579 |
| Fagerström | 5,19 | 2,14 | 6,29 | 1,44 | 0,115 |

Tab. 2: Stichprobenbeschreibung, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Beim Vergleich der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des durchschnittlichen Alters, der pack years (Anzahl der gerauchten Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl der gerauchten Jahre), des Rauchverhaltens, der Ausbildungsjahre sowie im Fagerström-Test (s. Tab. 2).

Die Probanden haben eine unterschiedliche Schulbildung. So besitzen 26,6% der Probanden (fünf der Real-, drei der Sham-Gruppe) einen Hochschul-/Fachhochschulabschluss, 23,3% (zwei der Real-, fünf der Sham-Gruppe) haben einen Meister oder Fachschulabschluss und 50% (neun der Real-, sechs der Sham-Gruppe) eine Lehre oder Ausbildung gemacht.

3.2 Der Rauchfrei-Kurs

Jeder Proband hat einen Rauchfrei-Kurs im Zusammenhang mit der Studie absolviert. Der Kurs besteht aus sieben Präsenzterminen à 90 Minuten, die zunächst zweimal wöchentlich und nach dem Rauchstopp nur noch einmal wöchentlich stattfanden. Die ers-

ten vier Termine dienen der Vorbereitung der Teilnehmer auf den direkt im Anschluss folgenden Rauchstopp, die drei darauffolgenden Kursstunden und die zwei individuellen Telefontermine (zwischen der sechsten und siebten Kursstunde) der Stabilisierung.

Die Themen der Stunden sind wie folgt:

1. Kursstunde: Informationen zum Rauchen und rauchfreien Leben
2. Kursstunde: Ambivalenz des Rauchers
3. Kursstunde: Denkfehler des Rauchers; Alternativen für Raucher
4. Kursstunde: Vorbereitung des Rauchstopps

Rauchstopp

5./6. Kursstunde: Erfahrungen mit dem Rauchstopp; Rückfallprophylaxe; Identität als rauchfreie Person

7. Kursstunde: Rückschau und Vorschau

Der Kurs wurde von ausgebildeten Therapeuten der Tabakambulanz mit Hilfe des Buches „Das Rauchfrei Programm“ (IFT-Gesundheitsförderungsgesellschaft mbH, München, 2012) geleitet. In jeder Stunde wird der CO-Gehalt in der Ausatemluft der Teilnehmer anhand eines UBLOW CO-Atemtestgerätes von Neomed Medizintechnik (Sensorempfindlichkeit 1ppm) gemessen und dokumentiert.

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

3.3.1.1 Einführung ins MRT

Den Aufnahmen des MRTs liegt die Spin-Eigenschaft hauptsächlich von Wassermolekülen zugrunde. Spin (engl. drehen) bedeutet, dass sich das Teilchen um seine eigene Achse wie ein Kreisel dreht. Zusätzlich zu diesem Drehimpuls besitzt ein Wasserstoffteilchen einen positiv geladenen Kern und damit ein magnetisches Moment. Dies ermöglicht, dass es von Magnetfeldern beeinflusst werden kann und seine dadurch entstehende Bewegung in einer Empfangsspule eine Spannung und somit ein Signal induziert. Wenn ein Magnetfeld auf ein Wasserstoffteilchen einwirkt, richtet sich dieses mit seiner Drehachse parallel zum Magnetfeld aus (= longitudinale Magnetisierung). Die Bewegung erfolgt mit der zum Magnetfeld proportionalen charakteristischen Larmorfrequenz, welche für die spätere Bildgebung eine entscheidende Rolle spielt.

Durch eine von außen eingebrachte spezifische elektromagnetische Welle (Hochfrequenz Impuls) wird das Spin-System angeregt und die Orientierung der Spins um 90 Grad gedreht. Eine transversale Magnetisierung stellt sich ein. Da dies gleichzeitig bei vielen Wasserstoffteilchen auf einmal passiert, ändert sich ihr gemeinsamer Summenvektor, welcher wie ein Generator in der Empfangsspule eine Wechselspannung mit der gleichen Frequenz wie der Larmofrequenz induziert, welche dem MR-Signal entspricht. Die angeregten Spins kippen nach kurzer Zeit wieder in ihre Ausgangsorientierung zurück und das MR-Signal nimmt ab. Dieser Vorgang wird Relaxation genannt (Weishaupt et al. 2014).

Die Relaxationszeit ist je nach Gewebe unterschiedlich und kann in voneinander unabhängige T1 und T2 unterschieden werden.

T1 wird auch als longitudinale Relaxation bezeichnet und entspricht der Zeit, die ein Spin braucht, sich nach einer Anregung zu erholen, in seine Ausgangsorientierung zurückzukehren und wieder erregbar zu sein. Gewebe mit kurzer T1 erscheinen hell im Bild, da sie bei der zweiten Anregung bereits wieder voll erregbar sind und so viel MR-Signal aussenden können.

Die T2 ist die transversale Relaxation und entspricht der Zeit, die nach dem Entstehen des MR-Signals durch die angeregten Spins, bis zu seinem Erlöschen durch das Zurückfallen der Spins in ihre Ausgangsposition, vergeht. Gewebe mit einer kurzen T2 erscheinen im Bild dunkel, da ihre MR-Signalstärke sehr schnell abnimmt (Weishaupt et al. 2014).

Zusätzlich wird eine TR (= Repetitionszeit) bestimmt, die die Zeit zwischen zwei Anregungen der gleichen Schicht angibt, und eine TE (= Echozeit), die die Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals definiert.

Falls eine kurze TR gewählt wird, hat die T1-Sequenz den meisten Einfluss auf die Bildkontraste, da noch nicht in jedem Gewebe alle Spins bei der zweiten Anregung wieder erregbar sind und so unterschiedlich starke MR-Signale (Kontraste) entstehen. Bei einer langen TE sinkt der T1-Einfluss, da sich die Spins bereits in allen Geweben wieder in ihrer Ausgangsorientierung befinden und angeregt werden können.

Die TE bestimmt, welchen Einfluss die T2 auf die Bildkontraste hat. Wird eine kurze TE gewählt, können durch die T2 kaum Kontraste differenziert werden, da die T2-Relaxation gerade erst begonnen hat und daher nur sehr geringe Signalstärkeunterschiede der einzelnen Gewebe messbar sind (Weishaupt et al. 2014).

3.3.1.2 Funktionelle MRT

Die funktionelle MRT (fMRT) ermöglicht Aufnahmen, die nicht nur die Struktur darstellen, sondern außerdem auch die Aktivität und Funktion des Gewebes anhand seines Stoffwechsels. Die generierten Bilder entstehen nicht-invasiv und mit einer hohen räumlichen Auflösung. In der Neuroradiologie werden mittels fMRT kortikale Reaktionen auf bestimmte äußere Reize nachgewiesen und quantifiziert. Zur Darstellung wird der sogenannte BOLD- (blood oxygenation level dependent) Effekt genutzt, welcher in 1990 erstmals von Ogawa beschrieben wurde (Ogawa et al. 1990; Weishaupt et al. 2014).

Durch externe Stimuli können bestimmte Hirnareale aktiviert werden, deren Sauerstoffbedarf daraufhin ansteigt, wodurch sich die lokalen Gefäße weitstellen. Dadurch erhöhen sich der Blutfluss, das Blutvolumen und das Sauerstoffangebot. Nach kurzer Reaktionszeit ist das Sauerstoffangebot bereits höher als der Bedarf und durch das vermehrt oxygeniert vorliegende Häm verlängert sich die T₂-Zeit des umliegenden Wassers. Es kommt zu einem Signalanstieg im Areal in T₂ gewichteten Aufnahmen (Weishaupt et al. 2014). Verschiedene Studien konnten bereits den linearen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BOLD-Signal in bestimmten Hirnregionen und dessen erhöhten neuronalen Aktivität belegen (Hoge et al. 1999; Zhu et al. 1998).

3.3.1.3 Real-time fMRT

Nach Sulzer et al handelt es sich hierbei um einen Prozess, der funktionelle MRT-Daten verwendet und diese genauso schnell analysiert und darstellt, wie sie auch akquiriert werden (Sulzer et al. 2013a). Die funktionellen Daten des fMRTs werden direkt nach der Aufnahme an einem Computer nahezu in Echtzeit bearbeitet. Die Daten können so laufend statistisch, immer mit den neusten Informationen, bearbeitet werden und an einen Probanden als Neurofeedback mit geringer Verzögerungszeit zurückgeleitet werden. Das Neurofeedback spiegelt die neuronale Aktivität einer ausgewählten Zielregion, der sogenannten region of interest (ROI), wieder, kann von den Probanden beeinflusst und reguliert werden und wird ihnen kontinuierlich als beispielweise Balkendiagramm dargestellt (Brühl 2015).

Real-time fMRT kann auch zur Qualitätskontrolle von fMRT Aufnahmen, zur Kontrolle von zielgerichteter Aufmerksamkeit, intraoperativ zum Auffinden von funktionell wich-

tigen Gehirnarealen oder als Gehirn-Computer-Schnittstelle (brain-computer-interface (BCI)) genutzt werden (Weiskopf et al. 2007).

3.3.1.4 MRT-Aufnahmeparameter

Die MRT-Messungen werden mit einem drei Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (MR Systems Ingenia der Firma Philips, Release 4.1 Level 3 2013-04-05) durchgeführt.

Es wurden 25 Schnitte parallel zur AC-PC- (anteriore Kommissur - posteriore Kommissur) Linie mit einer Schichtdicke von 4mm angefertigt. Die weiteren Einstellungen waren: TR (repetition time) = 2000ms, TE (echo time) = 35ms, Matrix: 128mm x 128mm und Voxelgröße: 3x3x4mm. Die Anzahl der Aufnahmen wurde auf 185 Bilder festgelegt und die ersten fünf Bilder wurden nicht in die Auswertung einbezogen um den T1-Sättigungs-Effekt zu mindern.

Es wurde eine Kopfspule mit darauf befestigtem Spiegel verwendet, so dass die Probanden einen am Kopfende des MRTs stehenden Bildschirm sehen konnten. Zusätzlich wurde ein Pulsoximeter und ein Atemgurt angelegt, um physiologische Daten, wie die Herzfrequenz und den Atemverlauf, zu dokumentieren.

Während der ca. 55-minütigen Messung wurden an jedem Messtag folgende Sequenzen durchlaufen:

- Smart brain : mittels der daraus resultierenden Bilder wurde die Schnittebene der nachfolgenden Sequenzen parallel zur AC-PC Linie eingestellt.
- sechs T2-gewichtete EPI-Sequenzen: Baseline, Ruhenetzwerk, 3 Neurofeedback-Durchgänge und ein zweites Ruhenetzwerk
- T1-gewichtete anatomische Sequenz

Das MRT wurde mittels Trigger-Box mit dem auf dem Laptop laufenden TurboBrain-Voyager (TBV, 2011, Rainer Goebel, Version 3.0) gekoppelt.

Bei der Analyse mit dem TBV wird eine 4mm räumliche Glättung verwendet. Anhand der Daten der ersten EPI-Sequenz (Baseline) wird für jeden Probanden eine funktionelle ROI ermittelt, um dem Probanden die Spiegelung des individuellen, kontinuierlichen Neurofeedbacks dem Probanden visuell in den folgenden drei Neurofeedback-Durchgängen darzustellen. In der ersten EPI-Sequenz werden den Probanden bereits unter anderem nikotinassoziierte Bilder gezeigt, die eine Aktivierung der Suchtzentren bei den Probanden bewirken. Diese dienen als Ausgangswerte. Die Probanden werden

dazu aufgefordert, sich die ihnen präsentierten Bilder konzentriert anzusehen, sich dabei aber weder zu entspannen, noch ein Verlangen nach Zigaretten aktiv zuzulassen, noch diesem zu widerstehen. Als ROI wird bei jedem Probanden zu Beginn eines jeden Messtages ein Areal ausgewählt, das in der ersten EPI-Sequenz eine hohe (Real) beziehungsweise eine niedrige (Sham) neuronale Aktivierung aufweist. Bei Real-Probanden wird als ROI (Grenzwert auf min. 2) ein Areal im anterioren cingulären Cortex (ACC), der Insula oder dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) festgelegt, da diese Areale in Bezug auf das Verlangen zu rauchen (Craving) in bisherigen Studien bereits als relevant identifiziert werden konnten. Im Fall eines Sham-Probanden wird im parietalen Marklager ein für unsere Untersuchungen irrelevantes funktionelles Areal gewählt (Grenzwert auf 0) (s. Abb. 3 bis Abb. 8). Die Wahl der ROI richtet sich demnach sowohl nach den für die jeweilige Gruppe vorgesehenen anatomischen Landmarken als auch nach der an diesem Messtag individuellen stärksten sucht-assoziierten neuronalen Reaktion in einer dieser Landmarken (Real) beziehungsweise nach einer niedrigen neuronalen Reaktion (Sham).

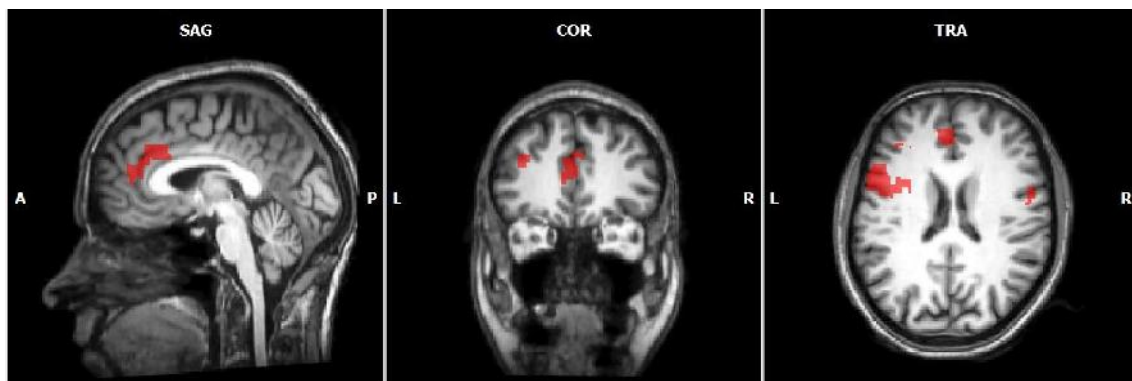


Abb. 3: Übersicht der bei den Real-Probanden ausgewählten ROIs am ersten Messtag

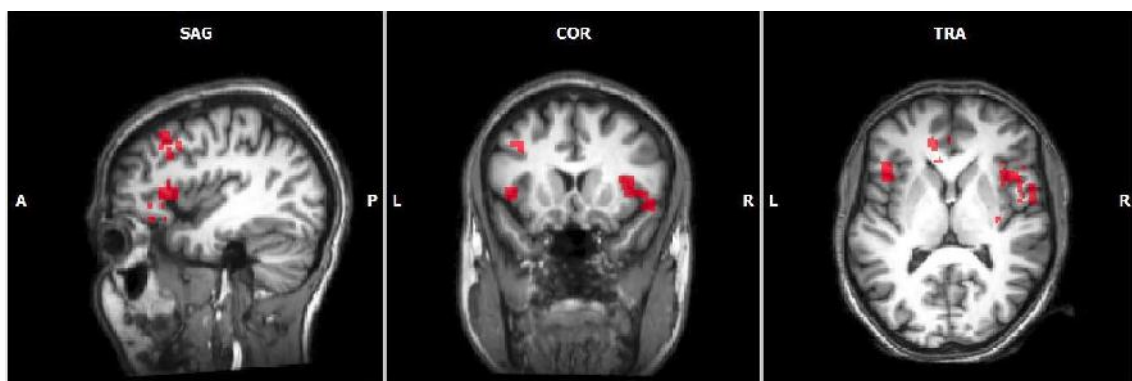


Abb. 4: Übersicht der bei den Real-Probanden ausgewählten ROIs am zweiten Messtag

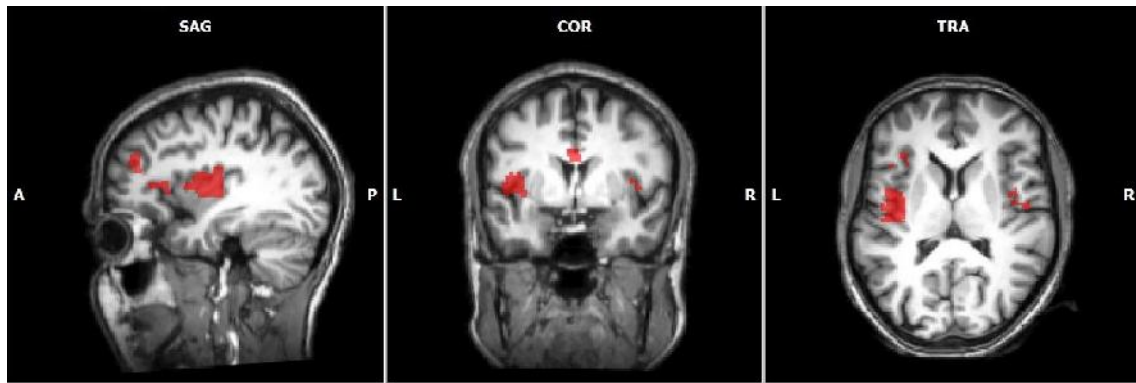


Abb. 5: Übersicht der bei den Real-Probanden ausgewählten ROIs am dritten Messtag

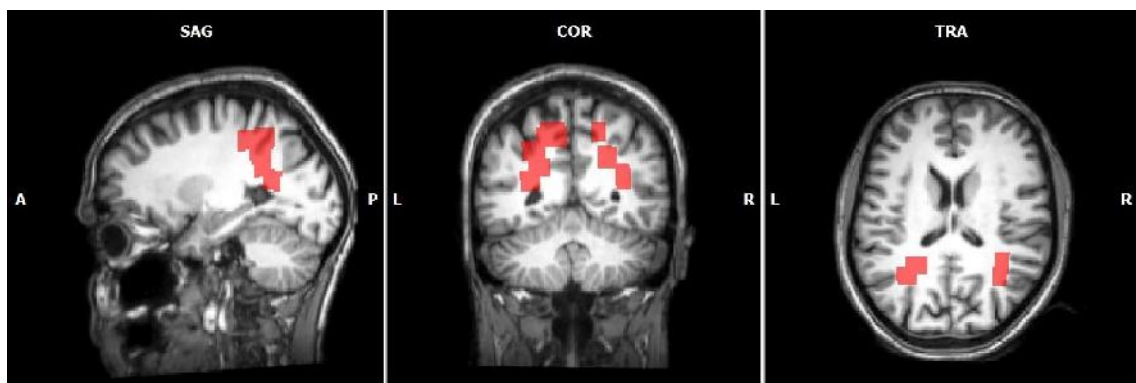


Abb. 6: Übersicht der bei den Sham-Probanden ausgewählten ROIs am ersten Messtag

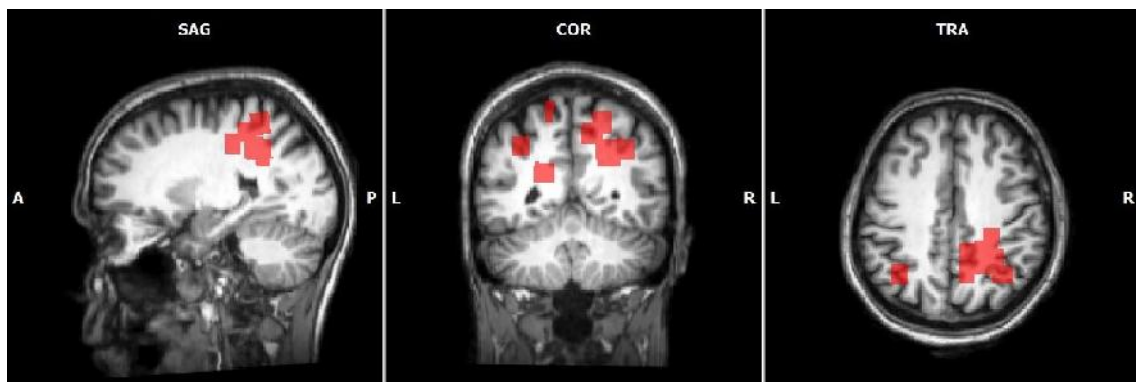


Abb. 7: Übersicht der bei den Sham-Probanden ausgewählten ROIs am zweiten Messtag

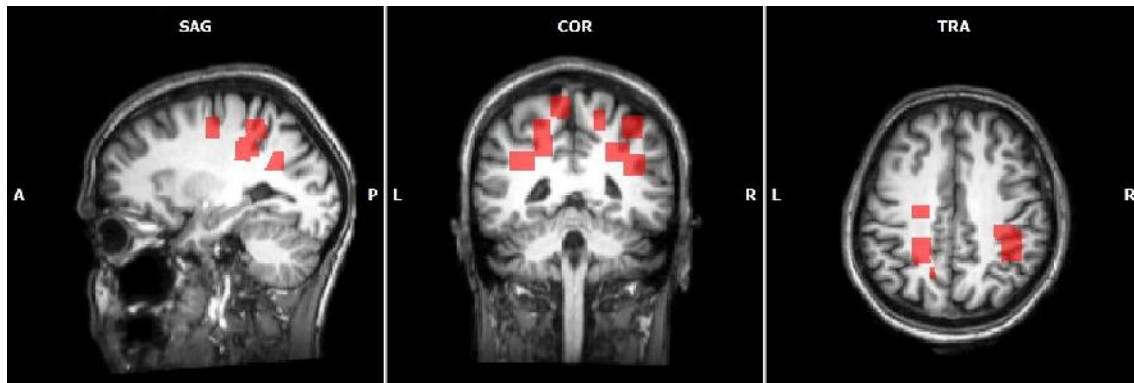


Abb. 8: Übersicht der bei den Sham-Probanden ausgewählten ROIs am dritten Messtag

Das Neurofeedback wird dem Probanden anhand eines sich kontinuierlich verändernden Balkendiagramms dargestellt, dabei werden nur die über zwei Aufnahmen hinweg gemittelten 33% der am besten aktivierten Voxel der ausgewählten ROI betrachtet.

Während den Neurofeedback-Sequenzen werden über das Programm PsychoPy (v1.78.00, 2002-2013, 2014, Jonathan Peirce) dem Probanden auf dem Bildschirm im MRT nikotinassoziierte und neutrale Bilder in einem vorgefertigten Schema eingespielt. Neutrale Bilder sind beispielsweise Landschaftsbilder oder Gegenstände des Alltags wie Vasen, Bücher oder Handschuhe oder ein Hut (s. Abb. 10). Bei den nikotinassoziierten Bildern handelt es sich unter anderem um Bilder von Gruppen mit Rauchern, Zigaretten, Aschenbechern oder Zigaretenschachteln (s. Abb. 11). Die Bilderfolge beginnt mit einem aus 20 unterschiedlichen neutralen Bildern bestehenden Block, der zweimal (in Schleife) hintereinander abläuft. Im Anschluss folgt ebenfalls in Schleife ein Block mit 20 unterschiedlichen nikotinassoziierten Bildern. Jedes Bild wird dem Probanden eine Sekunde lang gezeigt, bevor das nächste Bild erscheint. Die ganze Sequenz besteht aus neun sich alternierenden Blöcken (wobei die neutralen und die nikotinassoziierten Blöcke immer jeweils die gleichen Bilder enthalten), so dass sowohl der erste als auch der letzte Block aus neutralen Bildern besteht (s. Abb. 9).

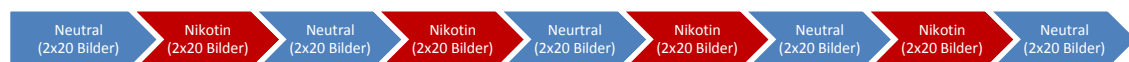


Abb. 9: Schematische Darstellung der Bilderabfolge

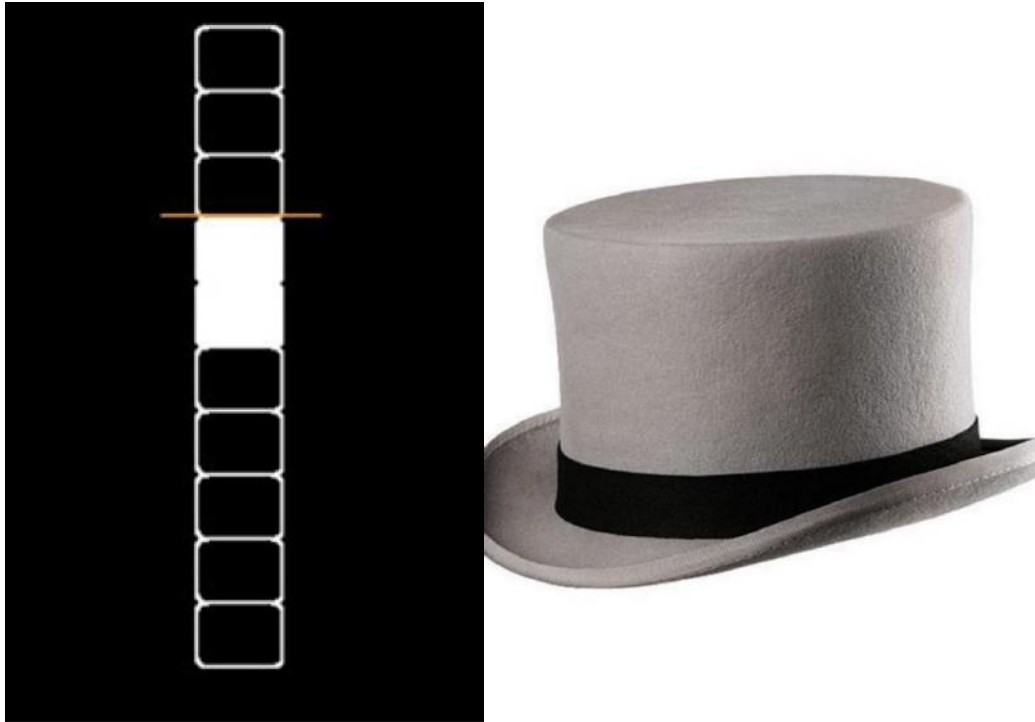


Abb. 10: Beispiel für ein neutrales Bild mit Neurofeedback-Balken



Abb. 11: Beispiel für ein nikotinassoziiertes Bild mit Neurofeedback-Balken

Da jeder Block aus 2x20 Bildern besteht und jedes Bild eine Sekunde lang gezeigt wird, ergibt sich eine Dauer von 360 Sekunden pro Neurofeedback-Sequenz.

An jedem Messtag werden bei jedem Neurofeedback-Durchgang andere Bilder gezeigt.

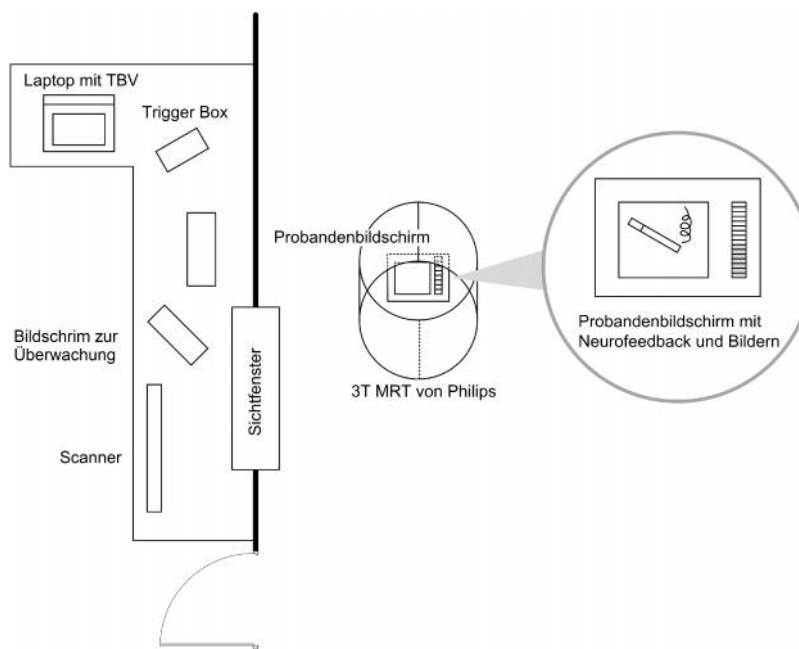


Abb. 12: Versuchsaufbau im MRT

3.4 Ablauf der Untersuchung

Nach der vierten Rauchfrei-Kurstunde fand zwei bis drei Tage später die erste MRT-Messung statt. Die zweite und dritte Messung folgte jeweils nach ein oder zwei Wochen, so dass bei jedem Probanden zwischen der ersten und der letzten Messung drei Wochen liegen.

Nach Begrüßung und Aufklärung über die Messung im MRT wurde dem Probanden der Versuchsablauf erklärt. Vor der Messung füllte der Proband den QSU-G Fragebogen aus und führte eine CO-Messung mit Hilfe des UBLOW CO-Atemtestgerätes (Neomed Medizintechnik) durch. Im Anschluss wurde der Proband im MRT so in die Kopfspule eingebettet, dass Bewegungsartefakte minimiert wurden. Zudem wurde ein Pulsoximeter und ein Bauchgurt zur Messung der physiologischen Daten angelegt.

Die MRT-Sequenzen wurden nach dem oben erwähnten Schema durchlaufen. Zwischen den einzelnen Sequenzen wurde dem Probanden die nächste Sequenz angekündigt und die Aufgabe erklärt. Zudem wurde ihm ein Lob für seinen Einsatz nach den Feedbackdurchgängen ausgesprochen.

Bei der ersten Präsentation der suchtrelevanten Bilder hatte der Proband die Aufgabe, sich die ihm präsentierten Bilder anzuschauen und auf sich wirken zu lassen. Der Proband wurde zudem auf die Wichtigkeit dieser ersten Sequenz hingewiesen, da anschließend aus ihr die Zielregion bestimmt wurde.

Bei den Ruhenetzwerken wurde der Proband angewiesen, die Augen zu schließen, an nichts Bestimmtes zu denken, aber auch nicht einzuschlafen.

Bei den Neurofeedback-Durchgängen wurde der Proband angewiesen, sich die ihm präsentierten Bilder anzuschauen und bei den nikotinassoziierten Bildern zu versuchen, den Neurofeedback-Balken nach unten, möglichst unterhalb der orangen Linie, zu regulieren (s. Abb. 13).

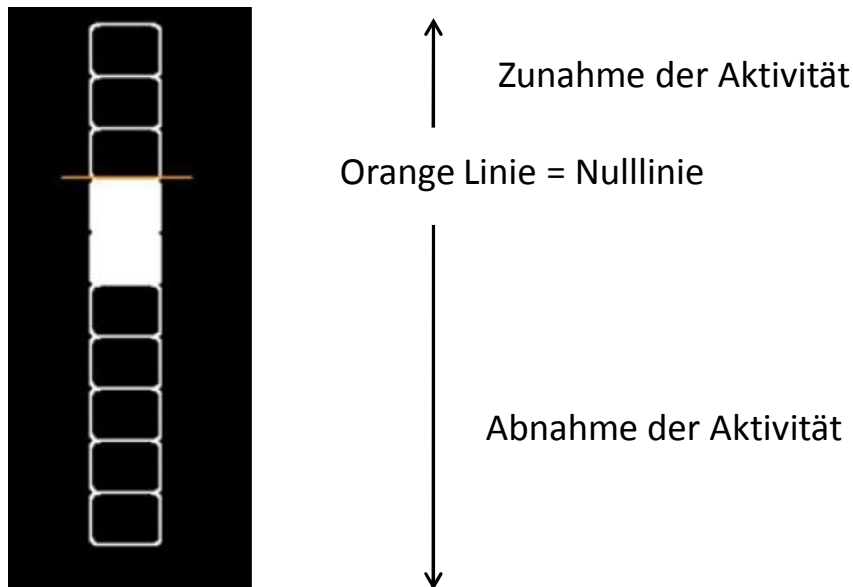


Abb. 13: Rückmeldung der neuronalen Aktivität mit Hilfe einer Thermometer-Grafik

Nach dem MRT füllte der Proband die weiteren Fragebögen aus. An jedem Messtag wurden folgende Fragebögen bearbeitet:

- QSU-G (vor und nach der MRT-Untersuchung)
- BIS-11
- Aggression Questionnaire
- Beck Depressions Inventar
- State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI)
- State-Trait-Angst-Inventar (STAI X1 und X2)

Am ersten Messtag bekommt der Proband zusätzlich folgende Fragebögen:

- Soziodemographischer Fragebogen
- Händigkeitsfragebogen
- Allgemeiner Fragebogen

- NEO-FFI
- Wortschatztest
- Fagerström Test für Tabakabhängigkeit

Nach drei und sechs Monaten fand jeweils ein telefonisches Interview mit den Probanden statt. Sie wurden zu ihrem momentanen Rauchverhalten sowie zu ihrer Einschätzung des Stellenwerts des Rauchfrei-Kurses und des Neurofeedbacks auf ihren Erfolg hin befragt.

3.5 Daten-Auswertung

3.5.1 Analyse der fMRT Daten

3.5.1.1 Erstellung einer VTC

Die im MRT generierten DICOM-Dateien wurden mittels des Programms MRIConvert (Version 2.0.7 build 369 University of Oregon, Lewis Center for Neuroimaging, 2013) in ein NIfTI-Format überführt. Die weitere Bearbeitung der konvertierten Daten erfolgte mit dem Programm Brain Voyager QX (Version 2.8.0.2430, Goebel R., 2015).

Aus den anatomischen Bildern der T1 Sequenz wurde für jeden Tag ein anatomischer Datensatz mit folgenden Einstellungen erstellt: Anzahl der Schichten: 220, Voxel-Auflösung von jeweils 0,9375, Bewegungskorrektur mittels trilinearer Interpolation mit einem reduzierten Datensatz.

Die anatomischen Bilder wurden manuell in ein talairachisiertes Koordinatensystem, in dem jeder Bereich des Gehirns mittels drei Koordinaten beschrieben werden kann, eingepasst und acht Referenzpunkte manuell eingegeben (anteriore Kommissur, posteriore Kommissur, am weitesten superiorer, inferiorer, anteriorer, posteriorer, linker und rechter Punkt). Dadurch ist der spätere Vergleich der einzelnen Probanden untereinander möglich (Talairach und Tournoux 1988).

Aus jeder Neurofeedback-Sequenz wurde ein funktioneller Datensatz erstellt. Aufgrund des T1-Sättigungseffektes wurden die ersten beiden Bilder jeder Sequenz dabei verworfen, so dass jeweils 185 Bilder in die Auswertung eingingen. Die weiteren Einstellungen waren dabei wie folgt: Anzahl der Schichten: 25, Anzahl der Volumes: 187, Anzahl der nicht in die Auswertung aufgenommenen Volumes: 2, TR: 2000ms, TE: 35, Zeit zwischen den Aufnahmen: 80ms.

Die Nachbearbeitung der funktionellen Daten beinhaltet folgende Aspekte:

- Zeitliche Glättung per Cubic Interpolation
- 3D-Bewegungskorrektur mittels trilinearer Interpolation mit reduziertem Datensatz
- Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses

Die funktionellen Daten wurden nun manuell mit den anatomischen Daten übereinander gelagert und daraus ein gemeinsamer Datensatz erstellt. Die so erstellten Daten wurden mit einem Gaussfilter mit einer Halbwertsbreite von 8,0mm (FWHM = field width at half maximum) geglättet.

3.5.1.2 Erstellung eines allgemeinen linearen Modells

Aus dem Stimulations-Protokoll, das die Dauer und zeitliche Abfolge der einzelnen neutralen und nikotinassoziierten Blöcken beinhaltet, wird eine Datei erstellt, mit deren Hilfe ein Bezug der funktionellen Daten zu den jeweiligen bilderassoziierten Bedingungen ermittelt werden kann.

Die Daten der einzelnen Probanden wurden zu einem gemeinsamen allgemeinen linearen Modell verrechnet.

Mittels des allgemeinen linearen Modells konnte für die beiden Gruppen (Real und Sham) die neuronale Aktivität in den jeweiligen ROIs für jeden Neurofeedback-Durchgang analysiert werden. Hierbei wurde der Vergleich der positiven neuronalen Aktivierung der ROIs bei der Bedingung "nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder" ausgewertet. Die Gruppenanalyse wurde mit $q(\text{FDR}) < 0,001$ berechnet.

3.5.1.3 ROI-Analyse

Mittels der ROI-Analyse lassen sich die im rtfMRT ermittelten hämodynamischen Veränderungen der Zielregion quantifizieren. Die bereits während der Messung definierten ROIs werden zunächst in Voxel of interest (VOIs) der Größe 3x3x4mm umgewandelt. Das Konfidenzintervall der Analyseparameter wird auf maximal 8,0 und minimal 1,654 eingestellt, so dass sich ein p-Wert von $< 0,099$ ergibt. Es gehen nur die signifikanten Voxel in die ROI Analyse ein.

Folgende Werte werden daraus errechnet:

- Anzahl der Voxel
- Koordinaten (x,y,z)

- Minimaler T-Wert
- Maximaler T-Wert
- Durchschnittlicher T-Wert
- Durchschnittlicher p-Wert
- Statistisch gewichtetes Maß der Voxel
- gewichteter P-Wert

3.5.2 Fragebögen

3.5.2.1 State-Trait Angstinventar (STAI X1 und X2, Laux, Glanzmann, Schaffner und Spielberger, 1981)

Der STAI X1 und X2 besteht aus jeweils 20 Items, durch die das Ausmaß der Angst als Zustand (State-Angst) und der Angst als Eigenschaft (Trait-Angst) bestimmt werden kann.

Beim STAI X1 stehen als Antwortmöglichkeit 1 „überhaupt nicht“, 2 „ein wenig“, 3 „ziemlich“ und 4 „sehr“ zur Verfügung.

Beim STAI X2 sind die Antwortmöglichkeiten 1 „fast nie“, 2 „manchmal“, 3 „oft“ und 4 „fast immer“.

Es werden jeweils die Punkte zusammengezählt und eine Summe gebildet (Laux et al. 1981).

Der an allen drei Versuchstagen durchgeführte Test zeigte sowohl in der Kategorie Angst als Zustand, als auch in der Kategorie Angst als Eigenschaft keinen signifikanten Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe (s. Tab. 3).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|------------------------------|-------|--------|-------|--------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| Gesamtwert STAI X1 d1: State | 36,83 | 6,922 | 34,00 | 6,839 | 0,278 |
| Gesamtwert STAI X2 d1: Trait | 35,07 | 9,442 | 37,00 | 12,782 | 0,654 |
| Gesamtwert STAI X1 d2: State | 32,07 | 10,437 | 31,29 | 7,054 | 0,817 |
| Gesamtwert STAI X2 d2: Trait | 33,23 | 12,187 | 36,14 | 12,733 | 0,550 |
| Gesamtwert STAI X1 d3: State | 30,91 | 10,559 | 32,00 | 7,699 | 0,779 |
| Gesamtwert STAI X2 d3: Trait | 34,00 | 11,559 | 34,42 | 14,119 | 0,939 |

Tab. 3: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im State-Trait Angstinventar

3.5.2.2 State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI, Schwenkmezger, Hodapp und Spielberger, 1992)

Er besteht aus 44 Items welche die Themenbereiche situationsbezogener Ärger (zehn Items), Eigenschaftsärger (zehn Items), nach innen gerichteter Ärger (acht Items), nach außen gerichteter Ärger (acht Items) und Ärgerkontrolle (acht Items) abdecken.

Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus 1 „überhaupt nicht“, 2 „ein wenig“, 3 „ziemlich“ und 4 „sehr“.

Für die fünf Ärgerdimensionen wird jeweils eine Punktschme gebildet (Schwenkmezger et al. 1992).

Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar ergab an allen drei Messtagen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe bezüglich der Kategorien situationsbezogener Ärger, Eigenschaftsärger, nach innen gerichteter Ärger, nach außen gerichteter Ärger und Ärgerkontrolle (s. Tab. 4).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| Gesamtwert STAXI d1 Anger Trait | 17,80 | 3,707 | 16,15 | 1,819 | 0,143 |
| Gesamtwert STAXI d1 Anger Control | 23,87 | 3,758 | 24,27 | 5,487 | 0,821 |
| Gesamtwert STAXI d1 Anger Out | 12,53 | 3,204 | 11,81 | 2,941 | 0,540 |
| Gesamtwert STAXI d1 Anger In | 16,73 | 4,758 | 17,46 | 4,960 | 0,695 |
| Gesamtwert STAXI d2 State | 10,87 | 1,642 | 10,79 | 1,847 | 0,902 |
| Gesamtwert STAXI d2 Anger Trait | 17,20 | 4,739 | 15,57 | 2,138 | 0,242 |
| Gesamtwert STAXI d2 Anger Control | 24,73 | 4,891 | 24,50 | 3,481 | 0,884 |
| Gesamtwert STAXI d2 Anger Out | 12,07 | 4,166 | 10,29 | 1,858 | 0,154 |
| Gesamtwert STAXI d2 Anger In | 16,07 | 5,311 | 15,36 | 3,915 | 0,687 |
| Gesamtwert STAXI d3 State | 10,36 | 1,206 | 10,08 | 0,289 | 0,443 |
| Gesamtwert STAXI d3 Anger Trait | 16,73 | 5,236 | 15,25 | 2,598 | 0,395 |
| Gesamtwert STAXI d3 Anger Control | 24,36 | 4,945 | 25,58 | 3,260 | 0,489 |
| Gesamtwert STAXI d3 Anger Out | 12,27 | 3,438 | 10,92 | 1,621 | 0,233 |
| Gesamtwert STAXI d3 Anger In | 14,82 | 4,729 | 15,92 | 3,502 | 0,531 |

Tab. 4: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar

3.5.2.3 Barratt Impulsivitätsskala (BIS, Patton, Stanford und Barratt, 1995)

Die BIS besteht aus 34 Items mit jeweils vier Auswahlmöglichkeiten (selten/nie, gelegentlich, oft, fast immer/immer) und fragt die Themenbereiche Aufmerksamkeit, motorische Impulsivität und vorausschauendes Denken ab.

Die Punktzahlen werden jeweils in den Kategorien Aufmerksamkeit, Impulsivität und vorausschauendes Denken zusammengezählt (Patton et al. 1995).

Die BIS konnte an allen drei Messtagen in den Kategorien Aufmerksamkeit, motorische Impulsivität und vorausschauendes Denken im Vergleich der Real- und der Sham-Gruppe keinen signifikanten Unterschied aufweisen (s. Tab. 5).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| BIS Aufmerksamkeit d1 | 23,40 | 3,225 | 23,93 | 4,665 | 0,724 |
| BIS motorische Impulsivität d1 | 21,80 | 4,161 | 22,07 | 3,751 | 0,855 |
| BIS vorausschauendes Denken d1 | 22,73 | 3,305 | 21,57 | 3,817 | 0,388 |
| BIS Aufmerksamkeit d2 | 23,40 | 4,256 | 23,14 | 4,148 | 0,871 |
| BIS motorische Impulsivität d2 | 21,53 | 4,486 | 21,32 | 3,841 | 0,893 |
| BIS vorausschauendes Denken d2 | 21,71 | 4,046 | 20,93 | 3,912 | 0,606 |
| BIS Aufmerksamkeit d3 | 23,70 | 4,296 | 21,17 | 4,108 | 0,174 |
| BIS motorische Impulsivität d3 | 19,60 | 4,169 | 20,25 | 3,596 | 0,699 |
| BIS vorausschauendes Denken d3 | 21,89 | 5,231 | 20,20 | 2,898 | 0,389 |

Tab. 5: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) in der Barratt Impulsivitätsskala

3.5.2.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock und Erbaugh, 1961)

Der BDI bewertet 21 Items mit je vier Aussagen welche einen Punktwert zwischen null und drei haben und die Schwere depressiver Symptome erfasst.

Die 21 Items des BDI umfassen folgende Kategorien: Traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussfähigkeit, Negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, und Libidoverlust (BECK et al. 1961).

Es wird ein Gesamtwert der einzelnen Items gebildet.

0 - 13 Punkte = keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert

14 - 19 Punkte = milde Depression

20 - 28 Punkte = mittlere Depression

29 - 63 Punkte = schwere Depression

Das Beck-Depression-Inventar ergab an allen drei Messtagen kein signifikanter Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe bezüglich depressiver Symptome (s. Tab. 6).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|-------------------|------|-------|------|-------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| Gesamtwert BDI d1 | 5,00 | 6,314 | 8,36 | 8,409 | 0,223 |
| Gesamtwert BDI d2 | 3,80 | 7,133 | 7,79 | 8,201 | 0,173 |
| Gesamtwert BDI d3 | 3,64 | 8,262 | 6,09 | 8,927 | 0,511 |

Tab. 6: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Beck-Depression-Inventar

3.5.2.5 Aggression Questionnaire (AQ, Buss und Perry, 1992)

Er besteht aus 29 Items mit jeweils fünf Auswahlmöglichkeiten (Starke Ablehnung, Ablehnung, Neutral, Zustimmung, Starke Zustimmung) und fragt die Themenbereiche physische und verbale Aggression, Feindseligkeit und Wut ab.

Zur Auswertung wird die Summe der einzelnen Dimensionen (psychische und verbale Aggression, Feindseligkeit und Wut) sowie ein Gesamtwert gebildet (Buss und Perry 1992).

Der Aggression Questionnaire zeigte am ersten Messtag in der Kategorie Wut einen signifikanten Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe. Die Mittelwerte in dieser Kategorie lagen am ersten Tag bei der Real-Gruppe bei 18,78 (SD 4,024) und bei der Sham-Gruppe bei 15,57 (SD 3,275, $p=0,048$).

An allen weiteren Messtagen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe in den Kategorien Wut, Feindseligkeit, physischer und verbaler Aggression sowie den Gesamtwerten (s. Tab.7).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|----------------------------|-------|--------|-------|--------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| AQ Aggression gesamt d1 | 68,67 | 13,793 | 69,00 | 10,655 | 0,949 |
| AQ Wut d1 | 18,78 | 4,024 | 15,57 | 3,275 | 0,048 |
| AQ Feindseligkeit d1 | 20,00 | 5,268 | 22,50 | 4,958 | 0,262 |
| AQ physische Aggression d1 | 18,22 | 4,868 | 17,57 | 5,801 | 0,783 |
| AQ verbale Aggression d1 | 12,78 | 2,386 | 13,36 | 2,134 | 0,550 |
| AQ Aggression gesamt d2 | 67,40 | 20,039 | 64,00 | 14,576 | 0,608 |
| AQ Wut d2 | 16,87 | 5,330 | 14,86 | 4,400 | 0,280 |
| AQ Feindseligkeit d2 | 18,47 | 7,130 | 20,07 | 6,257 | 0,526 |
| AQ physische Aggression d2 | 18,87 | 7,405 | 16,36 | 5,168 | 0,303 |
| AQ verbale Aggression d2 | 13,21 | 3,468 | 12,71 | 2,268 | 0,655 |
| AQ Aggression gesamt d3 | 69,73 | 23,955 | 63,29 | 13,844 | 0,447 |
| AQ Wut d3 | 16,91 | 6,833 | 12,83 | 3,950 | 0,091 |
| AQ Feindseligkeit d3 | 20,18 | 7,427 | 19,71 | 7,356 | 0,879 |
| AQ physische Aggression d3 | 20,27 | 8,753 | 17,75 | 5,137 | 0,417 |
| AQ verbale Aggression d3 | 13,27 | 2,284 | 12,82 | 2,183 | 0,638 |

Tab. 7: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Aggression Questionnaire

3.5.2.6 Questionnaire on smoking urges (QSU, deutsche Version, Tiffany und Drobes, 1991)

Der QSU besteht aus 32 Items und fragt das Rauchverlangen und die Entzugserscheinungen ab.

Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer Skala von 1-7 wobei 1 „stimmt überhaupt nicht“ und 7 „stimmt völlig“ entspricht.

Die 32 Items des Fragebogens beziehen sich auf zwei verschiedene Faktoren, die das Rauchverlangen widerspiegeln sollen. Faktor 1 umfasst elf Items und beschreibt zum einen den Wunsch und die Absicht zu rauchen und zum anderen die Erwartung einer positiven Auswirkung durch das Rauchen. Faktor 2 umfasst 10 Items, die den Drang zu rauchen und die Erwartung der Erleichterung von negativen Affekten und Nikotinentzugserscheinungen erfassen. Es wird jeweils ein Wert für Faktor 1 und 2 sowie ein Gesamtwert gebildet (Tiffany und Drobes 1991; Müller et al. 2001).

Der Questionnaire on smoking urges ergab am ersten Messtag vor der MRT-Untersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe im Gesamtwert. Der Mittelwert des Gesamtwertes betrug bei der Real-Gruppe 62,19 (SD 18,570). Die Sham-Gruppe erzielte einen Mittelwert von 79,57 (SD 27,063,

$p=0,047$). Der Vergleich des Faktor 1 und des Faktor 2 zwischen der Real- und der Sham-Gruppe erreichte am ersten Tag vor der MRT-Messung Trendniveau.

An allen anderen Tagen zeigte der Questionnaire sowohl vor als auch nach der MRT-Untersuchung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe bezüglich des Gesamtwertes als auch der Faktoren 1 und 2 (s. Tab. 8).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|--------------------------------|-------|--------|-------|--------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| QSU vor dem MRT Gesamtwert d1 | 62,19 | 18,570 | 79,57 | 27,063 | 0,047 |
| QSU vor dem MRT Faktor 1 d1 | 22,13 | 8,884 | 27,79 | 8,937 | 0,093 |
| QSU vor dem MRT Faktor 2 d1 | 16,50 | 4,899 | 21,29 | 8,534 | 0,079 |
| QSU nach dem MRT Gesamtwert d1 | 55,81 | 17,792 | 64,92 | 23,122 | 0,249 |
| QSU nach dem MRT Faktor 1 d1 | 19,31 | 6,226 | 22,25 | 9,855 | 0,343 |
| QSU nach dem MRT Faktor 2 d1 | 13,94 | 4,768 | 17,58 | 8,458 | 0,159 |
| QSU vor dem MRT Gesamtwert d2 | 60,13 | 20,354 | 60,36 | 21,682 | 0,977 |
| QSU vor dem MRT Faktor 1 d2 | 20,80 | 8,161 | 21,14 | 9,071 | 0,915 |
| QSU vor dem MRT Faktor 2 d2 | 16,13 | 6,760 | 15,29 | 5,195 | 0,709 |
| QSU nach dem MRT Gesamtwert d2 | 58,67 | 23,545 | 54,00 | 15,689 | 0,538 |
| QSU nach dem MRT Faktor 1 d2 | 21,53 | 9,891 | 19,50 | 7,872 | 0,547 |
| QSU nach dem MRT Faktor 2 d2 | 15,00 | 6,698 | 13,64 | 3,795 | 0,512 |
| QSU vor dem MRT Gesamtwert d3 | 51,45 | 26,666 | 58,17 | 21,950 | 0,516 |
| QSU vor dem MRT Faktor 1 d3 | 18,27 | 11,917 | 20,58 | 9,346 | 0,609 |
| QSU vor dem MRT Faktor 2 d3 | 13,18 | 4,513 | 14,75 | 6,904 | 0,530 |
| QSU nach dem MRT Gesamtwert d3 | 53,64 | 24,171 | 52,83 | 20,234 | 0,932 |
| QSU nach dem MRT Faktor 1 d3 | 19,73 | 11,748 | 18,75 | 8,986 | 0,824 |
| QSU nach dem MRT Faktor 2 d3 | 11,73 | 2,370 | 12,58 | 5,534 | 0,640 |

Tab. 8: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Questionnaire on smoking urges

Der Vergleich der Differenzen der Mittelwerte vor und nach den MRT-Messungen weist in der Real-Gruppe am ersten Messtag einen signifikanten Unterschied im Gesamtwert sowie im Faktor 2 auf. An den anderen Tagen und Werten ist kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Beim Vergleich der Werte des ersten Tages vor den MRT-Messungen mit den Werten des dritten Tages nach den MRT-Messungen zeigt sich nur im Faktor 2 ein signifikanter Unterschied.

Der Vergleich der Werte vor und nach den MRT-Messungen ergibt in der Sham-Gruppe am ersten Tag ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Gesamtwerten und den Faktor 2-Werten. Am zweiten Messtag wird im Vergleich der Gesamtwerte Trendniveau erreicht. Beim Vergleich der Gesamtwerte sowie der Faktoren 1 und 2 des

ersten Tages vor den MRT-Messungen und des dritten Tages nach den MRT-Messungen zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied (s. Tab. 9).

| | Real | | | Sham | | |
|---|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
| | MW-Diff | SD | p-Wert | MW-Diff | SD | p-Wert |
| QSU vor vs nach dem MRT Gesamtwert d1 | 6,375 | 11,407 | 0,041 | 11,417 | 16,957 | 0,040 |
| QSU vor vs nach dem MRT Faktor 1 d1 | 2,813 | 8,408 | 0,201 | 3,667 | 10,594 | 0,256 |
| QSU vor vs nach dem MRT Faktor 2 d1 | 2,563 | 3,346 | 0,008 | 2,917 | 4,252 | 0,037 |
| QSU vor vs nach dem MRT Gesamtwert d2 | 1,467 | 20,677 | 0,788 | 6,357 | 12,953 | 0,089 |
| QSU vor vs nach dem MRT Faktor 1 d2 | -0,733 | 8,242 | 0,736 | 1,643 | 6,295 | 0,347 |
| QSU vor vs nach dem MRT Faktor 2 d2 | 1,133 | 4,853 | 0,381 | 1,643 | 4,940 | 0,235 |
| QSU vor vs nach dem MRT Gesamtwert d3 | -2,182 | 8,316 | 0,405 | 5,333 | 14,443 | 0,227 |
| QSU vor vs nach dem MRT Faktor 1 d3 | -1,455 | 4,591 | 0,318 | 1,833 | 5,408 | 0,265 |
| QSU vor vs nach dem MRT Faktor 2 d3 | 1,455 | 2,697 | 0,104 | 2,167 | 4,282 | 0,107 |
| QSU vor dem MRT Gesamtwert d1 vs QSU nach dem MRT Gesamtwert d3 | 3,545 | 18,587 | 0,541 | 32,583 | 28,650 | 0,002 |
| QSU vor dem MRT Faktor 1 d1 vs QSU nach dem MRT Faktor 1 d3 | 0,091 | 7,930 | 0,970 | 11,333 | 10,990 | 0,004 |
| QSU vor dem MRT Faktor 2 d1 vs QSU nach dem MRT Faktor 2 d3 | 4,273 | 4,174 | 0,007 | 10,000 | 9,798 | 0,005 |

Tab. 9: Vergleich der Differenzen der Mittelwerte (MW-Diff) der QSU-Werte vor und nach den MRT-Messungen und im Verlauf. SD = Standardabweichung

3.5.2.7 Händigkeitsfragebogen (Oldfield, 1971)

Der Fragebogen listet 10 Tätigkeiten des Alltags auf, für die angegeben werden soll, mit welcher Hand sie ausgeführt werden (Oldfield 1971).

Insgesamt waren unter den Probanden 22 Rechtshänder (davon 14 in der Real- und 8 in der Sham-Gruppe), zwei Linkshänder (davon einer in der Real- und einer in der Sham-Gruppe) und fünf beidhändig (davon einer in der Real- und vier in der Sham-Gruppe).

3.5.2.8 Soziodemographischer Fragebogen

Der Fragebogen beinhaltet Fragen zu soziodemographischen Daten (Alter, Geschlecht, Schul- und Berufsbildung (jeweils auch der Eltern)), medizinischen Daten (Hörbehinderung, neurologische Erkrankungen, chronische Erkrankungen und Erkrankungen erstgradig Verwandter) und Substanzgebrauch (Medikamente, Tabak, Alkohol, Drogen) (s. 3.1 Beschreibung der Stichprobe).

3.5.2.9 Fragebogen zum Rauchverhalten und Gesundheitszustand

Der Fragebogen beinhaltet Fragen zum Rauchverhalten wie pack years, Rauchbeginn, Entzugssymptome, Motivation für den Rauchstopp und dem momentanen körperlichen und psychischen Gesundheitszustand (s. 3.1 Beschreibung der Stichprobe).

3.5.2.10 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI, Costa und McCrae, 1989)

Dieser Fragebogen ist ein multidimensionales Persönlichkeitsinventar, aus dem mittels 60 Items und fünf Skalen Werte zu folgende Dimensionen beschrieben werden können: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit

Zur Beantwortung der Fragen stehen folgende Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung: starke Ablehnung, Ablehnung, Neutral, Zustimmung und starke Zustimmung

Der Gesamtwert der einzelnen Dimensionen wird berechnet und mit den Normwerten verglichen (Borkenau und Ostendorf 2008).

Der NEO-FFI erreichte beim Vergleich der Real- und der Sham-Gruppe in der Kategorie Offenheit für Erfahrung Trendniveau. Die Mittelwerte in dieser Kategorie lagen bei der Real-Gruppe bei 25,13 (SD 6,19) und bei der Sham-Gruppe bei 28,93 (SD 4,78, $p=0,077$).

In allen weiteren Kategorien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe (s. Tab. 10).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|-----------|-------|------|-------|------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| NEO-FFI N | 17,73 | 5,06 | 19,50 | 7,34 | 0,454 |
| NEO-FFI E | 24,93 | 6,09 | 25,79 | 6,52 | 0,719 |
| NEO-FFI O | 25,13 | 6,19 | 28,93 | 4,78 | 0,077 |
| NEO-FFI V | 28,53 | 4,58 | 28,43 | 3,96 | 0,948 |
| NEO-FFI G | 32,53 | 3,78 | 33,79 | 3,98 | 0,393 |

Tab. 10: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im NEO-FFI

3.5.2.11 Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992)

Der Fragebogen besteht aus 42 Items mit jeweils sechs Wörtern. Es soll für jedes Item das einzige existierende Wort erkannt (nicht definiert) werden.

Die Anzahl der richtig erkannten Wörter wird addiert und der verbale IQ daraus ermittelt (Schmidt und Metzler 1992).

Der Wortschatztest zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe bezüglich der verbalen Intelligenz auf (s. Tab. 11).

| | Real | | Sham | | p-Wert |
|------------------------------------|--------|-------|--------|------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| Punktezahl Wortschatztest | 34,25 | 4,20 | 33,38 | 2,50 | 0,519 |
| Wortschatztest verbale Intelligenz | 113,06 | 14,38 | 108,92 | 8,25 | 0,341 |

Tab. 11: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Wortschatztest

3.5.2.12 Fagerström Test für Tabakabhängigkeit (Fagerström und Schneider, 1989)

Der Fragebogen besteht aus sechs Items und erfasst wichtige Dimensionen der Tabakabhängigkeit (Fagerstrom und Schneider 1989).

Die Werte werden zu einem Punktwert addiert.

0 - 2 Punkte = geringe körperliche Abhängigkeit

3 - 4 Punkte = mittlere körperliche Abhängigkeit

5 - 6 Punkte = starke körperliche Abhängigkeit

7 - 10 Punkte = sehr starke körperliche Abhängigkeit

Der Fagerström Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Real- und der Sham-Gruppe bezüglich der Tabakabhängigkeit. Im Mittel ergab der Fragebogen bei beiden Gruppen eine starke körperliche Abhängigkeit (s. Tab. 2).

4 Ergebnisse

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der CO-Messwerte der Probanden an den jeweiligen Messtagen (in ppm). In der Real-Gruppe konnte dabei ein Anstieg der CO-Werte gemessen werden, wohingegen diese in der Sham-Gruppe relativ konstant blieben.

| | Real | | Sham | |
|-----------------|------|-----|------|-----|
| | MW | SD | MW | SD |
| Erster Messtag | 3,8 | 6,0 | 3,9 | 2,8 |
| Zweiter Messtag | 5,9 | 6,0 | 3,6 | 4,7 |
| Dritter Messtag | 7,8 | 9,3 | 3,8 | 4,0 |

Tab. 12: CO-Messwerte in ppm, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

4.1 Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion

An jedem Messtag werden sowohl die Veränderungen der Aktivierungen (nikotin-assoziiert > neutral) als auch der Deaktivierungen (neutral > nikotin-assoziiert) der Voxel betrachtet, da davon ausgegangen werden muss, dass sich nicht alle markierten Voxel in die eine oder andere Richtung hin verändern.

4.1.1 Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion am ersten Messtag

Am ersten Messtag zeigt sich kein signifikanter Unterschied der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge ($F(2,46)=0,137$; $p=0,872$). Der Interaktionseffekt ($F(2,46)=0,863$; $p=0,429$) sowie der Zwischensubjekteffekt ($F(1,23)=0,004$; $p=0,947$) sind ebenfalls nicht signifikant (s. Abb. 14 und Abb. 15).

Bei der separaten Betrachtung der relativen Anzahl der positiv aktivierten Voxel der Real- ($F(2,22)=0,995$; $p=0,362$) und der Sham-Gruppe ($F(2,24)=0,752$; $p=0,429$) ist bei beiden Gruppen jeweils kein signifikanter Unterschied im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge erkennbar.

| 1. Messtag | Real | | | Sham | | |
|------------------|-------|-------|----|-------|-------|----|
| | MW | SD | N | MW | SD | N |
| 1. Neurofeedback | 360,5 | 440,4 | 12 | 444,3 | 792,4 | 13 |
| 2. Neurofeedback | 432,2 | 720,6 | 12 | 248,5 | 436,7 | 13 |
| 3. Neurofeedback | 278,5 | 376,5 | 12 | 414,6 | 627,0 | 13 |

Tab. 13: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am ersten Messtag bei der Betrachtung der positiv aktivierten Voxel.
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

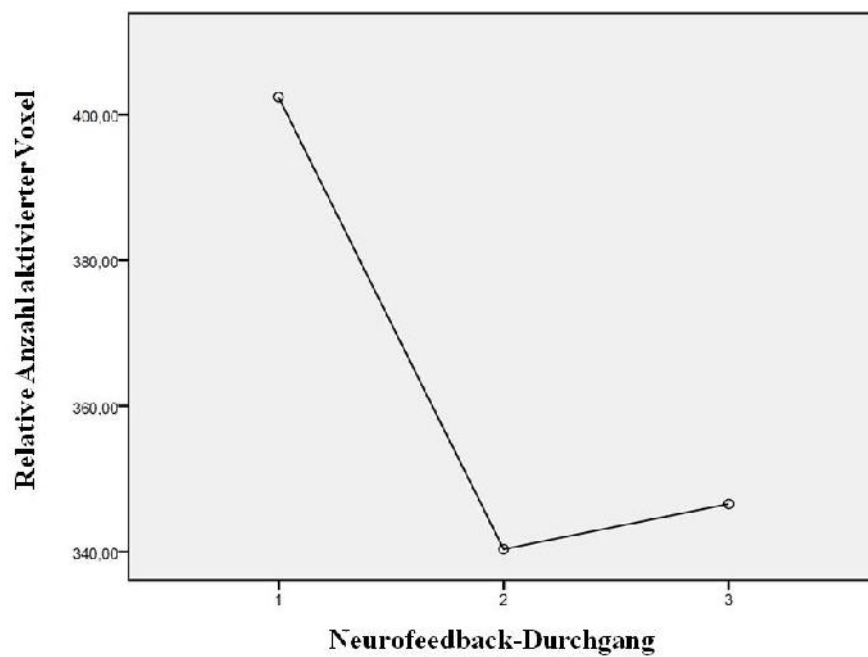


Abb. 14: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am ersten Messtag.

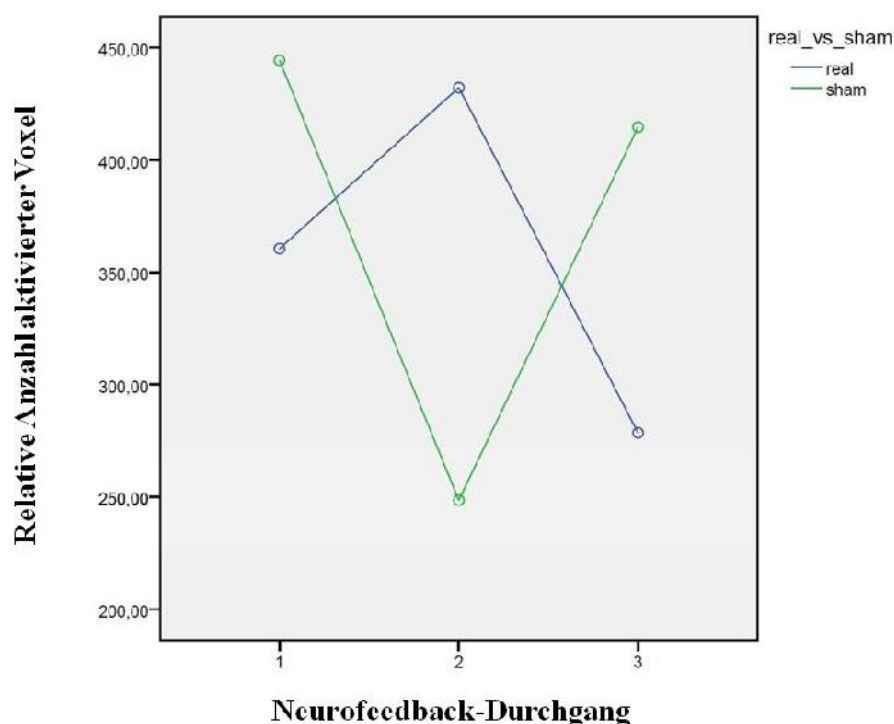


Abb. 15: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am ersten Messtag.

Die relative Anzahl der positiv aktivierten Voxel in der Ziel-ROI unterscheidet sich am ersten Messtag in allen drei Neurofeedback-Durchgängen nicht signifikant zwischen der Real- und der Sham-Gruppe (s. Tab. 14).

| 1. Messtag | Real | | | Sham | | | p-Wert |
|------------------|-------|-------|----|-------|-------|----|--------|
| | MW | SD | N | MW | SD | N | |
| 1. Neurofeedback | 318,7 | 411,0 | 15 | 412,6 | 770,5 | 14 | 0,272 |
| 2. Neurofeedback | 341,1 | 641,1 | 16 | 233,0 | 423,6 | 14 | 0,715 |
| 3. Neurofeedback | 257,1 | 368,6 | 13 | 414,6 | 627,0 | 13 | 1,000 |

Tab. 14: Vergleich der Mittelwerte der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel der ausgewählten ROIs am ersten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied beim Verlauf der Neurofeedback-Durchgänge am ersten Messtag in Hinblick auf die Deaktivierungen ($F(2,46)=5,966$; $p=0,019$). Der Interaktionseffekt ($F(2,46)=2,638$; $p=0,113$) ist nicht signifikant, wohingegen der Zwischensubjekt-effekt ($F(1,23)=4,930$; $p=0,037$) signifikant ist (s. Abb. 16 und Abb. 17).

Bei der separaten Betrachtung der relativen Anzahl der Deaktivierungen der Real- ($F(2,22)=1,928$; $p=0,190$) und der Sham-Gruppe ($F(2,24)=4,550$; $p=0,048$) ist bei der Sham-

Gruppe ein signifikanter Unterschied im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge erkennbar, bei der Real-Gruppe nicht.

| 1. Messtag | Real | | | Sham | | |
|------------------|-------|-------|----|-------|-------|----|
| | MW | SD | N | MW | SD | N |
| 1. Neurofeedback | 74,8 | 143,6 | 12 | 90,3 | 185,8 | 13 |
| 2. Neurofeedback | 11,9 | 27,8 | 12 | 70,9 | 171,9 | 13 |
| 3. Neurofeedback | 170,3 | 335,2 | 12 | 713,8 | 949,4 | 13 |

Tab. 15: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am ersten Messtag bei der Betrachtung der Deaktivierungen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

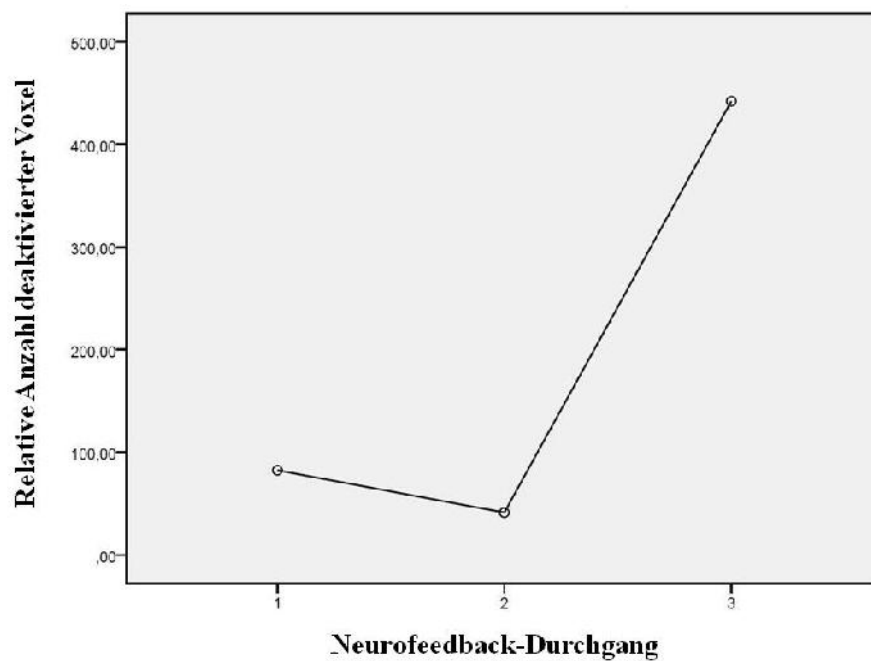


Abb. 16: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am ersten Messtag.

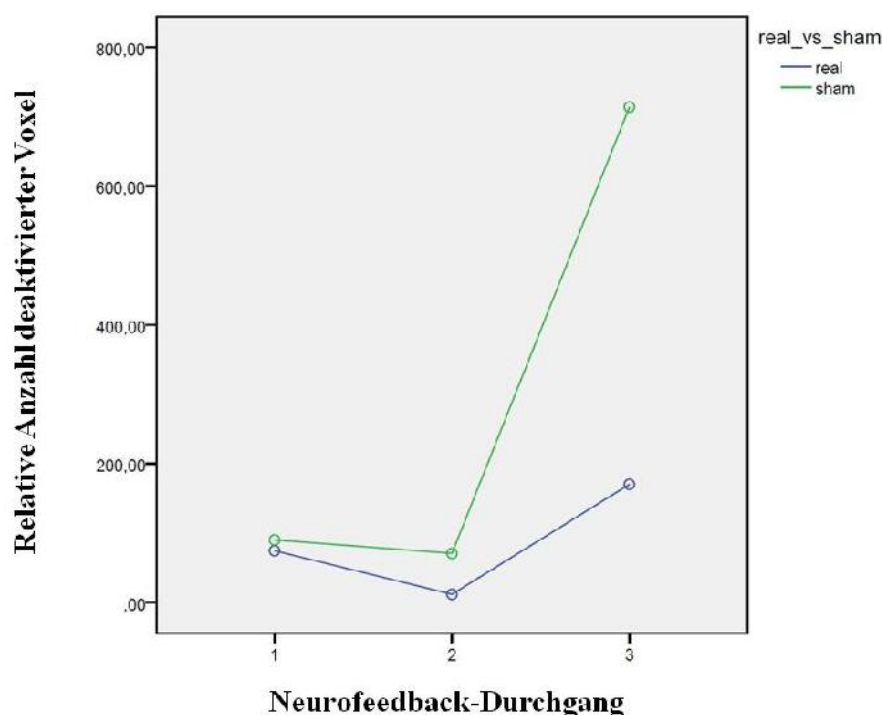


Abb. 17: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am ersten Messtag.

Die relative Anzahl der Deaktivierungen in der Ziel-ROI unterscheidet sich am ersten Messtag in allen drei Neurofeedback-Durchgängen nicht signifikant zwischen der Real- und der Sham-Gruppe (s. Tab. 16).

| 1. Messtag | Real | | | Sham | | | p-Wert |
|------------------|-------|-------|----|-------|-------|----|--------|
| | MW | SD | N | MW | SD | N | |
| 1. Neurofeedback | 59,8 | 131,0 | 15 | 103,1 | 184,7 | 14 | 0,264 |
| 2. Neurofeedback | 19,9 | 41,0 | 16 | 65,9 | 166,2 | 14 | 0,709 |
| 3. Neurofeedback | 166,8 | 321,2 | 13 | 713,8 | 949,4 | 13 | 1,000 |

Tab. 16: Vergleich der relativen Anzahl der Deaktivierungen der ausgewählten ROIs am ersten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

4.1.2 Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion am zweiten Messtag

Am zweiten Messtag zeigt sich kein signifikanter Unterschied der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge ($F(2,32)=1,370$; $p=0,269$). Der Interaktionseffekt ($F(2,32)=2,930$; $p=0,068$) sowie der Zwischensubjekteffekt ($F(1,16)=4,408$; $p=0,052$) erreichen Trendniveau (s. Abb. 18 und Abb. 19).

Bei der separaten Betrachtung der relativen Anzahl der positiv aktivierten Voxel der Real- ($F(2,14)=1,558$; $p=0,252$) und der Sham-Gruppe ($F(2,18)=3,886$; $p=0,040$) ist bei der Sham-Gruppe ein signifikanter Unterschied im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge erkennbar, bei der Real-Gruppe nicht.

| 2. Messtag | Real | | | Sham | | |
|------------------|-------|-------|---|-------|-------|----|
| | MW | SD | N | MW | SD | N |
| 1. Neurofeedback | 3,5 | 7,6 | 8 | 819,3 | 781,3 | 10 |
| 2. Neurofeedback | 103,5 | 233,0 | 8 | 272,1 | 848,9 | 10 |
| 3. Neurofeedback | 0,5 | 1,4 | 8 | 578,8 | 814,8 | 10 |

Tab. 17: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am zweiten Messtag bei der Betrachtung der positiv aktivierten Voxel. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

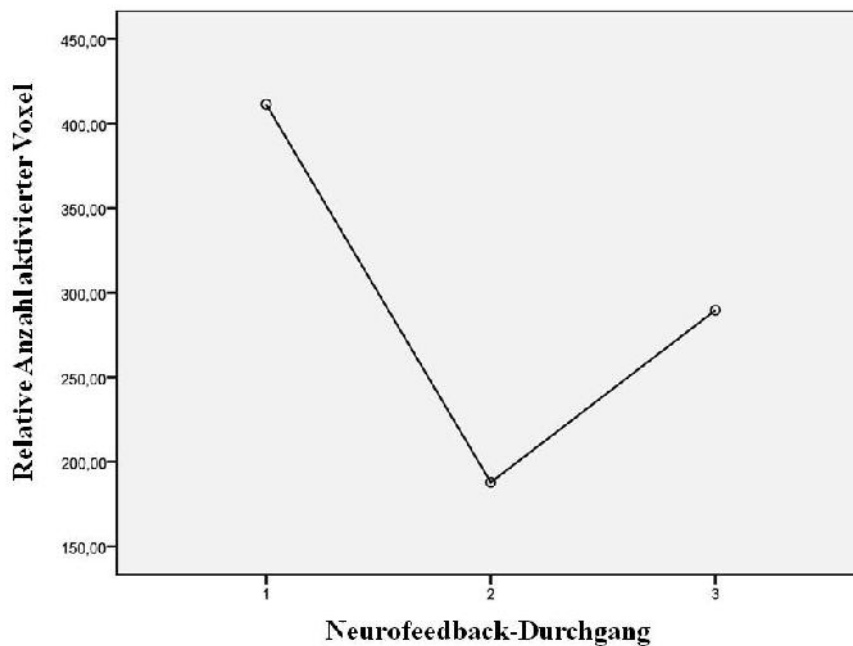


Abb. 18: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am zweiten Messtag.

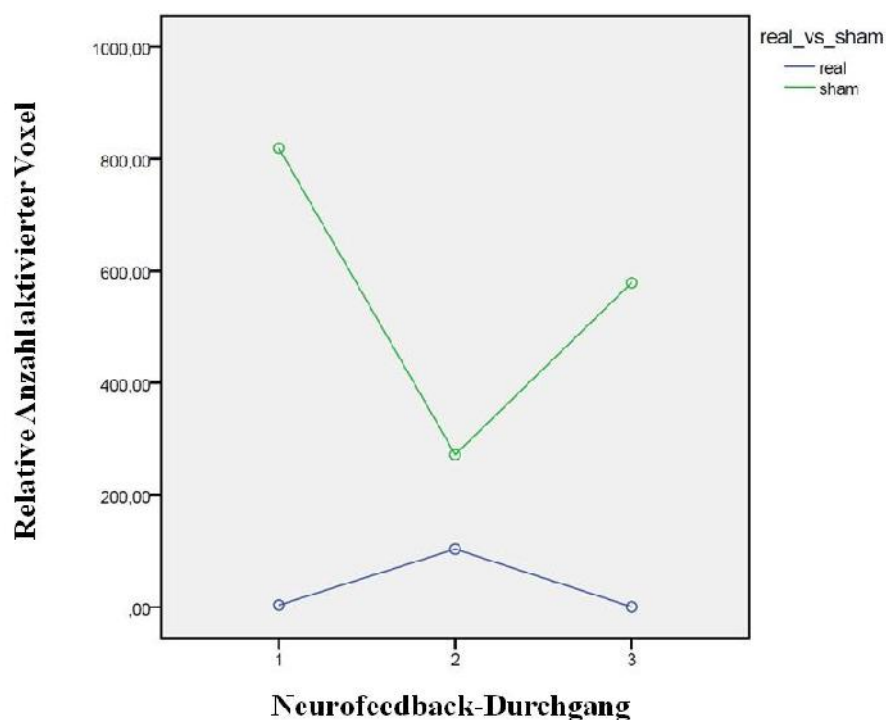


Abb. 19: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am zweiten Messtag.

Die relative Anzahl der aktivierten Voxel in der Ziel-ROI unterscheidet sich am zweiten Messtag im ersten und zweiten Neurofeedback-Durchgang signifikant zwischen der Real- und der Sham-Gruppe. Der Unterschied beim dritten Durchgang erreicht Trendniveau (s. Tab. 18).

| 2. Messtag | Real | | | Sham | | | p-Wert |
|------------------|-------|-------|----|-------|-------|----|--------|
| | MW | SD | N | MW | SD | N | |
| 1. Neurofeedback | 190,9 | 574,4 | 14 | 658,2 | 746,0 | 13 | 0,007 |
| 2. Neurofeedback | 409,3 | 647,4 | 12 | 235,7 | 742,9 | 13 | 0,017 |
| 3. Neurofeedback | 0,5 | 1,4 | 8 | 578,8 | 814,8 | 10 | 0,066 |

Tab. 18: Vergleich der Mittelwerte der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel der ausgewählten ROIs am zweiten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Verlauf der Neurofeedback-Durchgänge am zweiten Messtag in Hinblick auf die Deaktivierungen ($F(2,32)=1,416$; $p=0,257$). Der Interaktionseffekt ($F(2,32)=2,802$; $p=0,076$) erreicht Trendniveau wohingegen der Zwischensubjektseffekt ($F(1,16)=1,050$; $p=0,321$) nicht signifikant ist (s. Abb. 20 und Abb. 21).

Bei der separaten Betrachtung der relativen Anzahl der Deaktivierungen der Real- ($F(2,14)=1,710$; $p=0,217$) und der Sham-Gruppe ($F(2,18)=1,662$; $p=0,230$) ist bei beiden

Gruppen jeweils kein signifikanter Unterschied im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge erkennbar.

| 2. Messtag | Real | | | Sham | | |
|------------------|-------|-------|---|------|-------|----|
| | MW | SD | N | MW | SD | N |
| 1. Neurofeedback | 82,8 | 215,7 | 8 | 36,2 | 67,7 | 10 |
| 2. Neurofeedback | 153,4 | 426,2 | 8 | 70,2 | 142,0 | 10 |
| 3. Neurofeedback | 201,5 | 360,4 | 8 | 4,1 | 6,7 | 10 |

Tab. 19: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am zweiten Messtag bei der Betrachtung der Deaktivierungen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

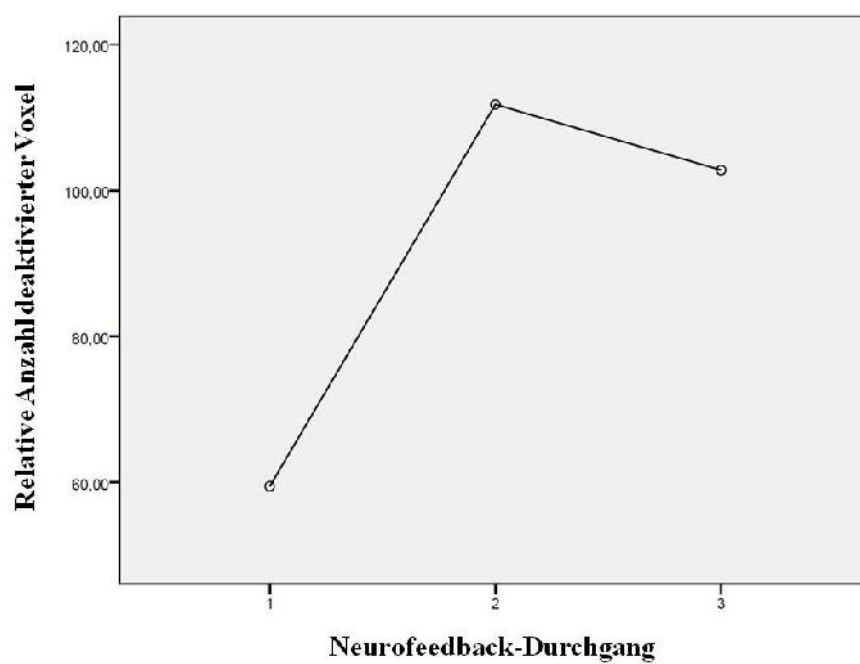


Abb. 20: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am zweiten Messtag.

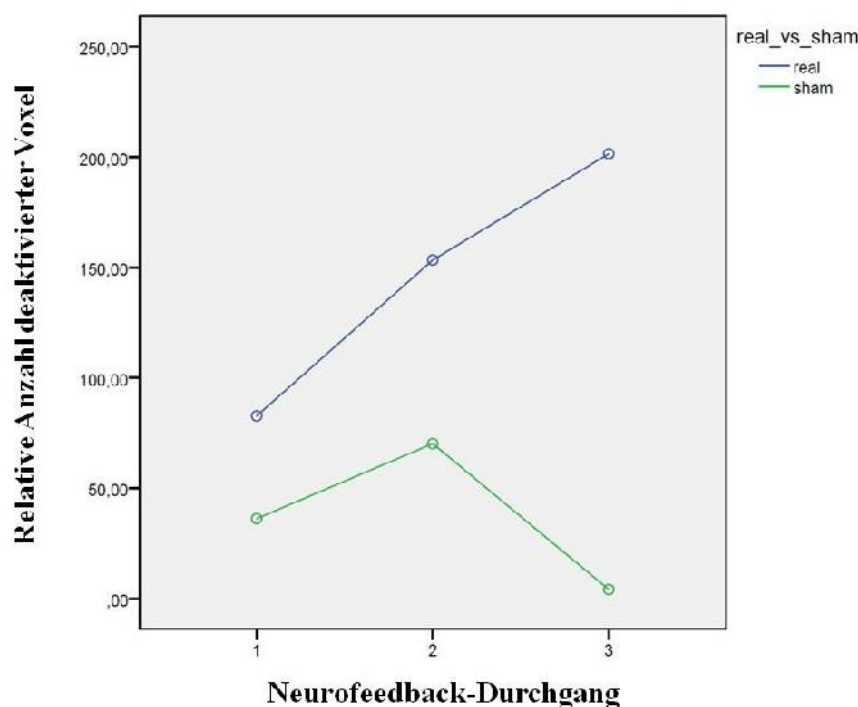


Abb. 21: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am zweiten Messtag.

Die relative Anzahl der Deaktivierungen in den Ziel-ROIs unterscheidet sich am zweiten Messtag in keinem der drei Neurofeedback-Durchgänge signifikant zwischen der Real- und der Sham-Gruppe (s. Tab. 20).

| 2. Messtag | Real | | | Sham | | | p-Wert |
|------------------|-------|-------|----|-------|-------|----|--------|
| | MW | SD | N | MW | SD | N | |
| 1. Neurofeedback | 48,9 | 163,5 | 14 | 35,3 | 62,9 | 13 | 1,000 |
| 2. Neurofeedback | 102,3 | 348,3 | 12 | 100,4 | 196,5 | 13 | 0,202 |
| 3. Neurofeedback | 201,5 | 360,4 | 8 | 4,1 | 6,7 | 10 | 0,630 |

Tab. 20: Vergleich der relativen Anzahl der Deaktivierungen der ausgewählten ROIs am zweiten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

4.1.3 Neurobiologische Veränderungen in der Zielregion am dritten Messtag

Am dritten Messtag zeigt sich kein signifikanter Unterschied der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge ($F(2,28)=1,742$; $p=0,207$). Der Interaktionseffekt ($F(2,28)=1,502$; $p=0,243$) sowie der Zwischensubjekteffekt ($F(1,14)=1,984$; $p=0,181$) sind ebenfalls nicht signifikant (s. Abb. 22 und Abb. 23).

Bei der separaten Betrachtung der relativen Anzahl der positiv aktivierten Voxel der Real- ($F(2,12)=2,128$; $p=0,162$) und der Sham-Gruppe ($F(2,16)=0,577$; $p=0,573$) ist bei beiden Gruppen jeweils kein signifikanter Unterschied im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge erkennbar.

| 3. Messtag | Real | | | Sham | | |
|------------------|--------|--------|---|-------|-------|---|
| | MW | SD | N | MW | SD | N |
| 1. Neurofeedback | 218,0 | 384,8 | 7 | 185,3 | 443,8 | 9 |
| 2. Neurofeedback | 1084,6 | 1917,6 | 7 | 281,2 | 535,1 | 9 |
| 3. Neurofeedback | 842,1 | 1465,5 | 7 | 32,3 | 69,9 | 9 |

Tab. 21: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am dritten Messtag bei der Betrachtung der positiv aktivierten Voxel. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

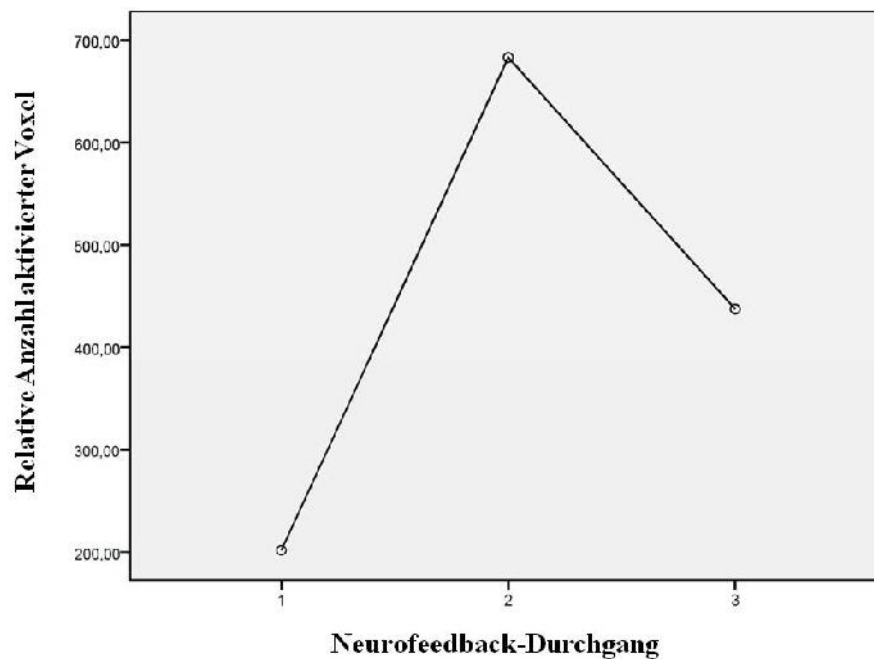


Abb. 22: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am dritten Messtag.

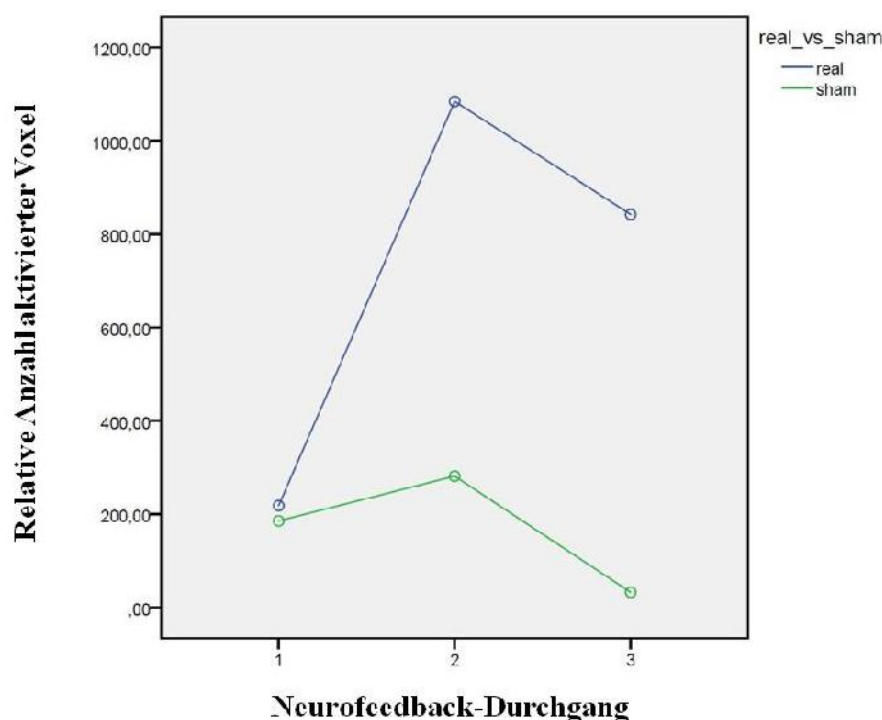


Abb. 23: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am dritten Messtag.

Die relative Anzahl der positiv aktivierten Voxel in der Ziel-ROI unterscheidet sich am dritten Messtag im ersten und zweiten Neurofeedback-Durchgang nicht signifikant zwischen der Real- und der Sham-Gruppe. Der Unterschied beim dritten Durchgang erreicht Trendniveau. (s. Tab. 22).

| 3. Messtag | Real | | | Sham | | | p-Wert |
|------------------|-------|--------|----|-------|-------|----|--------|
| | MW | SD | N | MW | SD | N | |
| 1. Neurofeedback | 157,3 | 329,3 | 10 | 250,3 | 515,0 | 12 | 1,000 |
| 2. Neurofeedback | 858,2 | 1720,7 | 9 | 253,5 | 472,7 | 12 | 0,670 |
| 3. Neurofeedback | 764,4 | 1374,5 | 8 | 32,3 | 69,9 | 9 | 0,057 |

Tab. 22: Vergleich der Mittelwerte der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel der ausgewählten ROIs am dritten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Verlauf der Neurofeedback-Durchgänge am dritten Messtag in Hinblick auf die Deaktivierungen ($F(2,28)=1,147$; $p=0,307$). Der Interaktionseffekt ($F(2,28)=1,156$; $p=0,305$) sowie der Zwischensubjekteffekt ($F(1,14)=0,612$; $p=0,447$) sind ebenfalls nicht signifikant (s. Abb. 24 und Abb. 25).

Bei der separaten Betrachtung der relativen Anzahl der negativ aktivierten Voxel der Real- ($F(2,12)=1,249$; $p=0,306$) und der Sham-Gruppe ($F(2,16)=1,091$; $p=0,360$) ist bei beiden

Gruppen jeweils kein signifikanter Unterschied im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge erkennbar.

| 3. Messtag | Real | | | Sham | | |
|------------------|-------|-------|---|-------|-------|---|
| | MW | SD | N | MW | SD | N |
| 1. Neurofeedback | 322,3 | 761,1 | 7 | 219,4 | 438,4 | 9 |
| 2. Neurofeedback | 0,0 | 0,0 | 7 | 295,9 | 444,3 | 9 |
| 3. Neurofeedback | 1,7 | 4,5 | 7 | 143,3 | 279,7 | 9 |

Tab. 23: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am dritten Messtag bei der Betrachtung der Deaktivierungen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

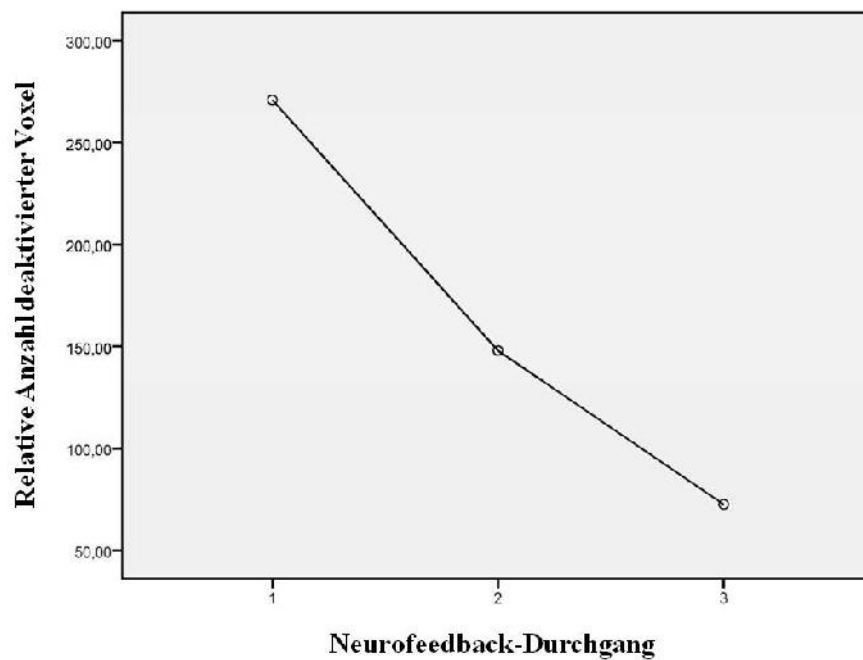


Abb. 24: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am dritten Messtag.

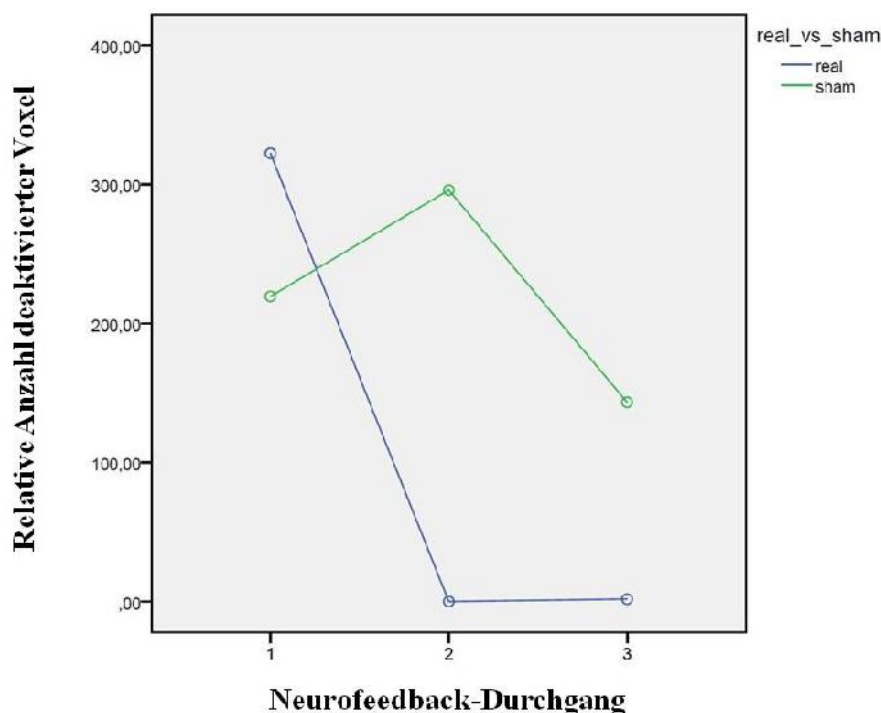


Abb. 25: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am dritten Messtag.

Die relative Anzahl der Deaktivierungen in der Ziel-ROI unterscheidet sich am dritten Messtag im ersten und dritten Neurofeedback-Durchgang nicht signifikant zwischen der Real- und der Sham-Gruppe. Im zweiten Durchgang ist der Unterschied signifikant (s. Tab. 24).

| 3. Messtag | Real | | | Sham | | | p-Wert |
|------------------|-------|-------|----|-------|-------|----|--------|
| | MW | SD | N | MW | SD | N | |
| 1. Neurofeedback | 232,7 | 638,3 | 10 | 164,6 | 386,8 | 12 | 0,670 |
| 2. Neurofeedback | 0,0 | 0,0 | 9 | 221,9 | 401,8 | 12 | 0,045 |
| 3. Neurofeedback | 1,5 | 4,2 | 8 | 143,3 | 279,7 | 9 | 0,294 |

Tab. 24: Vergleich der relativen Anzahl der Deaktivierungen der ausgewählten ROIs am dritten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden

4.2 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

4.2.1 Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung

4.2.1.1 Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung am ersten Messtag

Bei den Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten nach dem Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren oder ihren Zigarettenkonsum reduzieren konnten, zeigt sich am ersten Mess-

tag eine Abnahme der neuronalen Aktivität besonders in den Regionen der Insula (BA 13), des anterioren cingulären Cortex (BA 24/32), des posterioren cingulären Cortex (BA 29/30) und des Gyrus frontalis medialis/superior (BA 6 und 8) beim dritten im Vergleich zum ersten Neurofeedback-Durchgang. Eine Zunahme der neuronalen Aktivität zeigt sich vor allem im Gyrus frontalis medius /inferior (BA 9/46) und im Gyrus lingualis (BA 17/18) (s. Abb. 26, Tab. 25, Tab. 26).

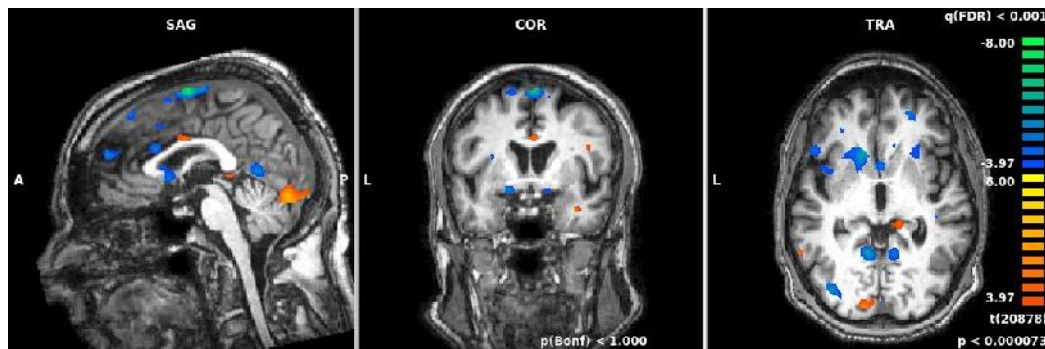


Abb. 26: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 3,97, $p < 0,000073$, Talairach-Koordinaten xyz: 0 0 0.

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|---|-------|-------|-----------------------|-----|-----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Frontallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis medius/superior | R | 10 | 33 | 50 | 12 | 1264 | 4,56 | 5,97 |
| Gyrus frontalis medius/inferior | R | 9/46 | 42 | 13 | 26 | 5149 | 5,02 | 7,4 |
| <u>Parietallappen</u> | | | | | | | | |
| Lobulus parietalis inferior, Gyrus supramarginalis, Sub-Gyral | R | 40 | 33 | -47 | 34 | 11108 | 4,91 | 7,08 |
| <u>Temporallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus fusiformis | R | 37 | 39 | -55 | -17 | 1962 | 4,73 | 6,73 |
| Declive, Culmen (Kleinhirn) | | | | | | | | |
| <u>Occipitallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus lingualis | L | 17/18 | -10 | -79 | -1 | 11450 | 5,25 | 8,15 |

Tab. 25: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,97, $p < 0,000073$).

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|---|-------|----------|-----------------------|-----|----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis superior/medialis | R | 8 | 4 | 35 | 46 | 2402 | -4,77 | -6,96 |
| Gyrus frontalis medialis/superior | L | 6 | -4 | -7 | 65 | 5269 | -4,9 | -7,85 |
| Gyrus frontalis inferior, Gyrus praecentralis | L | 13/44/45 | -48 | 19 | 9 | 2504 | -4,8 | -7,25 |
| Insula (Sub-Lobar) | | 13 | | | | | | |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Lobulus parietalis superior, Gyrus postcentralis, Precuneus | L | 5/7/40 | -22 | -48 | 61 | 970 | -4,64 | -5,71 |
| Lobulus paracentralis, Precuneus (Frontallappen) | | 5 | | | | | | |
| Occipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medius | L | 18/19 | -31 | -81 | 5 | 1092 | -4,67 | -6,20 |
| Limbischer Lappen | | | | | | | | |
| Anteriorer cingulärer Cortex, Gyrus cingularis | L/R | 24/32 | 1 | 35 | 21 | 4493 | -4,54 | -6,79 |
| Gyrus frontalis medialis (Frontallappen) | L/R | 9 | | | | | | |
| Posteriorer cingulärer Cortex | R | 29/30 | 2 | -54 | 5 | 3748 | -4,80 | -7,10 |
| Culmen (Kleinhirn) | | 19 | | | | | | |
| Sub-Lobar | | | | | | | | |
| Insula, Claustrum | L | 13 | -31 | 14 | 17 | 937 | -4,33 | -5,42 |
| Nucleus lentiformis, Putamen, Nucleus caudatus | L | | -16 | 14 | -1 | 2407 | -4,94 | -7,83 |

Tab. 26: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,97, $p < 0,000073$).

4.2.1.2 Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung am zweiten Messtag

Beim Vergleich der gleichen Gruppe zeigt sich am zweiten Messtag eine Abnahme der neuronalen Aktivität besonders in den Regionen der Insula (BA 13), des posterioren cingulären Cortex (BA 30/31), des Gyrus fusiformis (BA 37) und des Gyrus occipitalis inferior/medius und Gyrus temporalis inferior/medius (BA 19/37) beim dritten im Vergleich zum ersten Neurofeedback-Durchgang. Eine Zunahme der neuronalen Aktivität zeigt sich vor allem im Gyrus fusiformis, im Gyrus lingualis und im Gyrus occipitalis inferior/medius (BA 17/18/19) (s. Abb. 27, Tab. 27, Tab. 28)

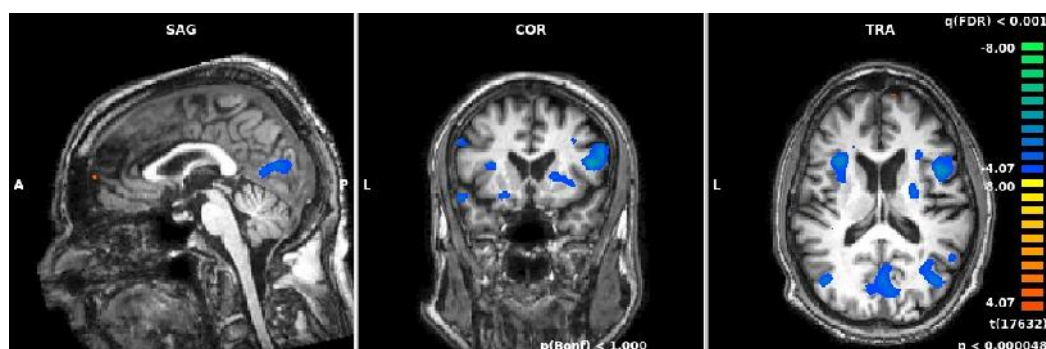


Abb. 27: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 4,07, $p < 0,000048$, Talairach-Koordinaten xyz: 0 11 14.

Ergebnisse

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|--|-------|----------|-----------------------|-----|----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Parietallappen</u> | | | | | | | | |
| Lobulus parietalis inferior, Gyrus angularis, Precuneus | L | 19/39/40 | -41 | -62 | 36 | 1057 | 4,43 | 4,92 |
| <u>Occipitallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis inferior/medius | L | 17/18/19 | -20 | -89 | -9 | 3737 | 4,89 | 6,31 |
| Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis inferior/medius | R | 17/18 | 19 | -91 | -9 | 2365 | 5,07 | 7,09 |

Tab. 27: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,07, $p < 0,000048$).

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|---|-------|----------|-----------------------|-----|-----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Temporallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus temporalis superior/medius | L | 21/22/41 | -50 | -34 | 1 | 2661 | -4,44 | -5,53 |
| Gyrus temporalis medius/inferior (und Occipitallappen) | R | 37 | 42 | -61 | 2 | 14311 | -5,33 | -8,46 |
| Gyrus occipitalis medius (und Occipitallappen) | | 19/37 | | | | | | |
| Gyrus fusiformis, Culmen, Declive (Kleinhirn) | R | 37 | 37 | -49 | -21 | 861 | -4,99 | -6,76 |
| <u>Occipitallappen</u> | | | | | | | | |
| Cuneus | R | 18/23/30 | 3 | -69 | 12 | 3135 | -4,43 | -5,34 |
| Posteriorer cingulärer Cortex (Limbischer Lappen) | | 30/31 | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medius/inferior, Gyrus temporalis inferior/medius, Gyrus occipitalis medius/inferior (und Temporallappen) | L | 19/37 | -42 | -69 | 2 | 3102 | -4,90 | -6,23 |
| <u>Sub-Lobar</u> | | | | | | | | |
| Insula | R | 13 | 41 | 12 | 15 | 7117 | -4,65 | -6,48 |
| Gyrus frontalis inferior (Frontallappen) | | 44 | | | | | | |
| Insula, Claustrum | L | 13 | -29 | 16 | 14 | 1431 | -4,66 | -6,20 |
| Nucleus lentiformis, Globus Pallidus lateralis/medialis, Putamen, Gyrus subcallosalis (und Frontallappen) | L | 34 | -16 | 1 | -8 | 1333 | -4,44 | -5,28 |
| Gyrus Parahippocampalis, Amygdala (Limbischer Lappen) | | 28/34 | | | | | | |

Tab. 28: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,07, $p < 0,000048$).

4.2.1.3 Ergebnisse der Real-Gruppe in der Bildgebung am dritten Messtag

Beim Vergleich des dritten Neurofeedback-Durchlaufs mit dem ersten Neurofeedback-Durchlauf der gleichen Gruppe am jeweils dritten Messtag zeigt sich eine Zunahme der neuronalen Aktivität vor allem im Gyrus frontalis medialis (BA 9), im anterioren cingulären Cortex (BA 24) und im Gyrus temporalis medius (BA 21/22). Eine Abnahme der neuronalen Aktivität zeigt sich vor allem im Gyrus lingualis (BA 17/18), im Gyrus fusiformis (BA 17/18/19) und im Gyrus occipitalis medius/inferior (BA 17/18) (s. Abb. 28, Tab. 29, Tab. 30)

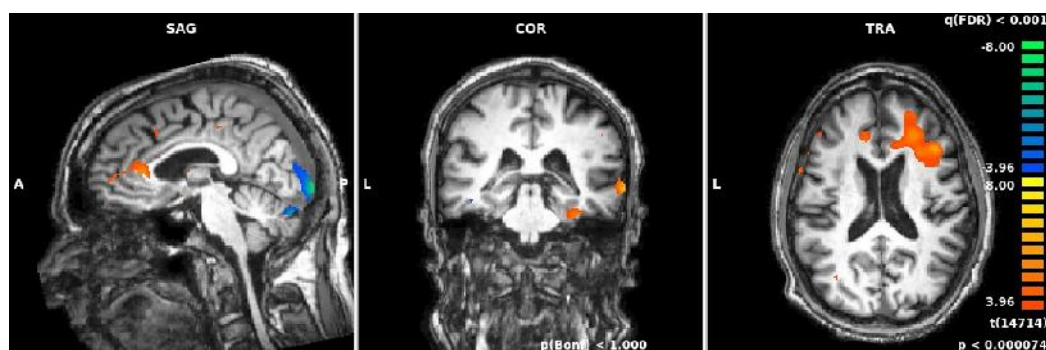


Abb. 28: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 3,96, $p < 0,000074$, Talairach-Koordinaten xyz: 0 -31 13.

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|--|-------|---------|-----------------------|-----|-----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Frontallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis medialis | R | 9 | 23 | 27 | 21 | 24914 | 4,73 | 6,68 |
| Anteriorer cingulärer Cortex (Limbischer Lappen) | L | 32 | -38 | 20 | 35 | 2762 | 4,41 | 5,73 |
| Gyrus frontalis medius, Gyrus praecentralis | L | 8/9 | -36 | -56 | 44 | 2247 | 4,77 | 6,83 |
| <u>Parietallappen</u> | | | | | | | | |
| Lobulus parietalis inferior/superior | R | 7/39/40 | 60 | -10 | -11 | 1070 | 5,23 | 7,33 |
| <u>Temporallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus temporalis medius/inferior/superior | R | 21/22 | 63 | -36 | -3 | 1156 | 5,32 | 8,57 |
| Gyrus temporalis medius | L | 19/37 | -46 | -58 | -4 | 2420 | 4,57 | 6,34 |
| Gyrus temporalis medius/inferior | R | 19/37 | 45 | -63 | -11 | 1015 | 4,50 | 6,29 |
| Gyrus occipitalis medius (Occipitallappen) | L | 19/37 | -9 | 31 | 4 | 6035 | 4,66 | 7,03 |
| Gyrus fusiformis | R | 19/37 | | | | | | |
| Gyrus fusiformis, Gyrus occipitalis medius (Occipitallappen) | L | 19/37 | | | | | | |
| <u>Limbischer Lappen</u> | | | | | | | | |
| Anteriorer cingulärer Cortex | L | 24 | | | | | | |

Tab. 29: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,96, $p < 0,000074$).

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|---|-------|-------|-----------------------|-----|----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| Occipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis medius/inferior | L | 18 | -16 | -83 | -8 | 18016 | -6,22 | -10,65 |
| Gyrus fusiformis | | 18/19 | | | | | | |
| Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis inferior, Gyrus fusiformis | R | 17/18 | 15 | -88 | -9 | 8466 | -6,10 | -10,50 |

Tab. 30: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,96, $p < 0,000074$).

4.2.2 Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung

4.2.2.1 Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung am ersten Messtag

Bei den Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten nach dem Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren oder ihren Zigarettenkonsum reduzieren konnten, ist am jeweils ersten Messtag beim Vergleich zwischen dem dritten und dem ersten Neurofeedback-Durchlauf eine Abnahme der neuronalen Aktivität besonders in den Regionen der Insula (BA 13), des Gyrus frontalis medialis und praecentralis (BA 6), des Gyrus parahippocampalis (BA 28/34/35) und des posterioren cingulären Cortex (BA 23/29/30) erkennbar. Eine Zunahme der neuronalen Aktivität zeigt sich vor allem im Gyrus lingualis (BA 18), der Insula (BA13) und im Gyrus praecentralis (BA 6) (s. Abb. 29, Tab. 31, Tab. 32)

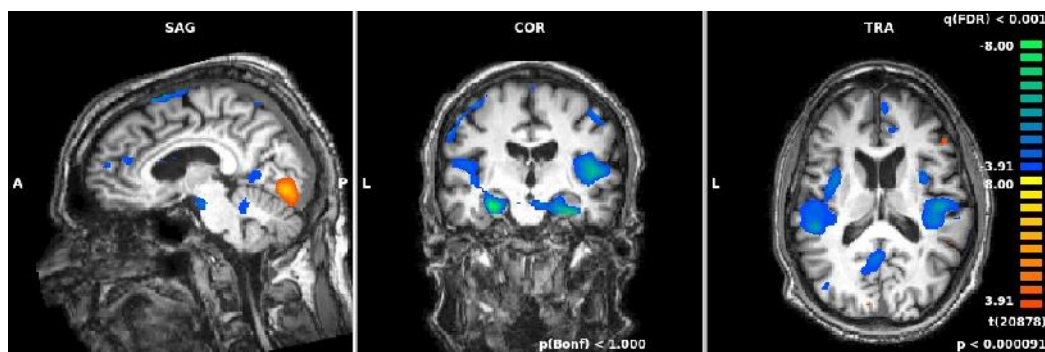


Abb. 29: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 3,91, $p < 0,000091$, Talairach-Koordinaten xyz: 0 -17 12.

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|------------------------|-------|----|-----------------------|-----|----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Frontallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus praecentralis | L | 6 | -33 | -7 | 26 | 884 | 4,53 | 5,97 |
| Insula (Sub-lobar) | | 13 | | | | | | |
| <u>Occipitallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus lingualis | R/L | 18 | -3 | -80 | -6 | 15830 | 5,23 | 8,96 |

Tab. 31: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,91, $p < 0,000091$).

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|---|-------|----------|-----------------------|-----|-----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Frontallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis medius, Sub-Gyral, Gyrus praecentralis | L | 6 | -28 | -4 | 55 | 13674 | -4,92 | -8,84 |
| Gyrus praecentralis (und Parietallappen) | R | 3/4 | 29 | -31 | 54 | 6814 | -4,39 | -5,54 |
| Gyrus postcentralis (und Parietallappen) | | 2/3/40 | | | | | | |
| <u>Parietallappen</u> | | | | | | | | |
| Precuneus, Lobulus parietalis superior, Lobulus paracentralis | L | 7 | -11 | -51 | 57 | 2505 | -4,44 | -6,09 |
| <u>Sub-Lobar</u> | | | | | | | | |
| Insula, Nucleus lentiformis, Putamen | L | 13 | -37 | -13 | 2 | 13497 | -4,78 | -8,56 |
| Insula (Sub-lobar), Gyrus praecentralis (Frontallappen) | R | 13 | 43 | -15 | 11 | 9912 | -4,73 | -6,82 |
| Gyrus temporalis superior/transversalis (Temporallappen) | | 13/22/41 | | | | | | |
| <u>Limbischer Lappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus parahippocampalis | R | 28/34/35 | 20 | -17 | -17 | 3005 | -4,84 | -7,32 |
| Posteriorer cingulärer Cortex | | 23/29/30 | | | | | | |
| Cuneus (Occipitallappen) | R/L | 30 | -2 | -56 | 10 | 3138 | -4,31 | -5,25 |
| Gyrus lingualis (Occipitallappen) | | 18 | | | | | | |
| <u>Kleinhirn</u> | | | | | | | | |
| Cerebellar Lingual, Hirnstamm, Culmen | R/L | | 1 | -42 | -13 | 5989 | -4,59 | -6,92 |

Tab. 32: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8,3,91, $p < 0,000091$).

4.2.2.2 Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung am zweiten Messtag

Beim Vergleich des dritten Neurofeedback-Durchlaufs mit dem ersten Neurofeedback-Durchlauf der gleichen Gruppe am jeweils zweiten Messtag zeigt sich vor allem in der Insula (BA 13), im Gyrus lingualis (BA 18/19) und im Gyrus fusiformis (BA 37) eine Abnahme der neuronalen Aktivität. Eine Zunahme der neuronalen Aktivität zeigt sich vor allem im Gyrus frontalis medius/inferior/superior (BA 10/46), im Gyrus fusiformis, im Gyrus lingualis und im Gyrus occipitalis inferior/medius (BA 17/18/19) (s. Abb. 30, Tab. 33, Tab. 34)

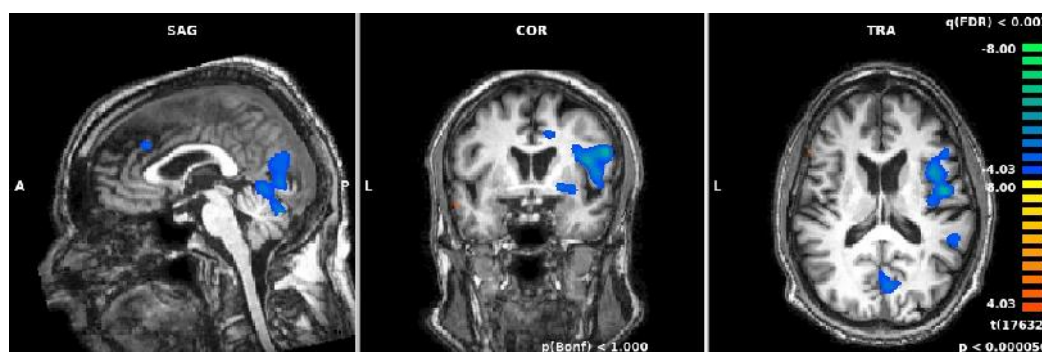


Abb. 30: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 4,03, $p < 0,000056$, Talairach-Koordinaten xyz: 1 0 14.

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|--|-------|----------|-----------------------|-----|-----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Frontallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis medius/inferior/superior | L | 10/46 | -36 | 48 | 4 | 2126 | 5,15 | 8,44 |
| <u>Temporallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus temporalis medius/inferior, Gyrus fusiformis, Sub-Gyral | L | 20/37 | -52 | -41 | -8 | 925 | 4,36 | 4,89 |
| <u>Occipitallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis inferior/medius | L | 17/18/19 | -18 | -88 | -12 | 5371 | 5,75 | 9,11 |

Tab. 33: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(FDR)<0,001$, T-Wert: -8-4,03, $p<0,000056$).

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|---|-------|-------|-----------------------|-----|-----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Temporallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus fusiformis | R | 37 | 37 | -60 | -20 | 1971 | -4,93 | -7,03 |
| Declive, Culmen, Tuber, Uvula (Kleinhirn) | | | | | | | | |
| <u>Occipitallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus lingualis, Culmen (Kleinhirn) | R | 18/19 | 6 | -65 | -1 | 13459 | -4,72 | -6,62 |
| Gyrus temporalis medius/inferior (und Temporallappen) | R | 19/37 | 43 | -63 | 2 | 2588 | -4,84 | -6,61 |
| Gyrus occipitalis medius (und Temporallappen) | | 19/37 | | | | | | |
| Gyrus temporalis medius/inferior (und Temporallappen) | L | 19/37 | -45 | -65 | 2 | 1880 | -4,67 | -6,17 |
| Gyrus occipitalis medius (und Temporallappen) | | 19/37 | | | | | | |
| <u>Sub-Lobar</u> | | | | | | | | |
| Insula | R | 13 | 40 | 4 | 16 | 16194 | -4,86 | -9,27 |
| Insula | | 13 | | | | | | |
| Lobulus parietalis inferior (Parietallappen) | | 40 | | | | | | |
| Gyrus temporalis superior (Temporallappen) | R | 41/42 | 51 | -34 | 22 | 3102 | -4,56 | -6,00 |
| Gyrus postcentralis (Parietallappen) | | 40 | | | | | | |

Tab. 34: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(FDR)<0,001$, T-Wert: -8-4,03, $p<0,000056$).

4.2.2.3 Ergebnisse der Sham-Gruppe in der Bildgebung am dritten Messtag

Beim Vergleich des dritten Neurofeedback-Durchlaufs mit dem ersten Neurofeedback-Durchlauf der gleichen Gruppe am jeweils dritten Messtag ist im Gyrus frontalis medius, im Gyrus precentralis (BA 6), im anterioren cingulären Cortex (BA 32), im Gyrus fusiformis, im Gyrus lingualis und im Gyrus occipitalis inferior/medius (BA 17/18/19) eine Abnahme der neuronalen Aktivität erkennbar. Eine Zunahme der neuronalen Aktivität zeigt sich vor allem im Gyrus fusiformis, im Gyrus occipitalis inferior/medius (BA 19/37) und im Gyrus temporalis inferior (BA 19) (s. Abb. 31, Tab. 35, Tab. 36)

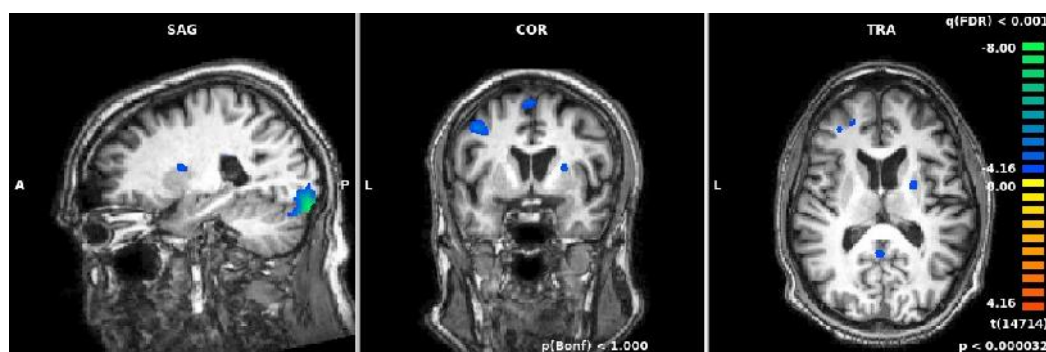


Abb. 31: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8-4,16, $p < 0,000032$, Talairach-Koordinaten xyz: 24 2 11.

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|---|-------|-------|-----------------------|-----|----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| <u>Temporal-/Occipitallappen</u> | | | | | | | | |
| Gyrus fusiformis, Gyrus occipitalis inferior/medius | L | 19/37 | -46 | -67 | -7 | 1956 | 5,07 | 6,53 |
| Gyrus temporalis inferior | | 19 | | | | | | |

Tab. 35: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,16, $p < 0,000032$).

| Hirnregion | Seite | BA | Talairach Koordinaten | | | Voxel | T-Wert | |
|--|-------|----------|-----------------------|-----|-----|-------|--------------|---------|
| | | | x | y | z | | Durchschnitt | Maximum |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis medialis/medius/superior | L | 10 | -23 | 47 | 10 | 1180 | -4,46 | -5,17 |
| Anteriorer cingulärer Cortex (Limbische Lappen) | | 10/32 | | | | | | |
| Gyrus frontalis superior/medialis | L | 6 | -5 | 8 | 56 | 1347 | -4,38 | -4,98 |
| Gyrus frontalis medius, Gyrus praecentralis | L | 6 | -42 | -2 | 43 | 2273 | -4,9 | -6,39 |
| Temporallappen | | | | | | | | |
| Precuneus (Parietallappen) | | 19 | -32 | -72 | 30 | 1426 | -5,07 | -6,49 |
| Gyrus occipitalis superior (und Occipitallappen) | L | 19/39 | | | | | | |
| Gyrus angularis, Gyrus temporalis medius | | 39 | | | | | | |
| Occipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis inferior/medius | R | 17/18/19 | 23 | -89 | -10 | 5676 | -5,64 | -8,58 |
| Gyrus lingualis, Gyrus fusiformis | L | 18/19 | -17 | -78 | -15 | 13461 | -6,21 | -10,12 |
| Limbischer Lappen | | | | | | | | |
| Posteriorer cingulärer Cortex, Gyrus cingularis | L | 23/31 | -10 | -56 | 23 | 1327 | -4,56 | -5,63 |
| Precuneus (und Occipitallappen/Parietallappen) | | 31 | | | | | | |

Tab. 36: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,16, $p < 0,000032$).

4.3 Erkenntnisse aus den Fragebögen

Zur Auswertung und Ermittlung von Korrelationen bei den Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten erfolgreich ihr Rauchverhalten geändert hatten, wurde der nichtparame-

trische Test Kendall Tau b angewendet. In den folgenden Tabellen sind nur die Ergebnisse, die zumindest ein Trendniveau erreicht haben aufgeführt.

Bei der Betrachtung der Testergebnisse des State-Trait Angstinventar, in dem zum einen die Angst als Zustand (State-Angst) und zu anderen als Eigenschaft (Trait-Angst) getestet wird, konnte eine Korrelation zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen erkannt werden. Eine starke Ängstlichkeit führt demnach insgesamt zu einer geringeren Aktivität der positiven Voxel (negative Korrelation) und zu einer höheren Deaktivierung von Voxel (positive Korrelation), als eine geringe Ängstlichkeit. Vor allem bezüglich der Angst als Zustand konnte dies über die drei Messtage hinweg mit signifikanten Werten gezeigt werden. (s. Tab. 37)

| | Korrelation | Kor | p-Wert |
|------------------|-------------------|--------|--------|
| STAI X1 State d1 | neg zu d1 pos nf2 | -0,482 | 0,020 |
| | neg zu d1 pos nf3 | -0,472 | 0,042 |
| | pos zu d1 neg nf3 | 0,481 | 0,051 |
| STAI X2 Trait d1 | neg zu d1 pos nf1 | -0,379 | 0,081 |
| STAI X1 State d2 | pos zu d2 neg nf3 | 0,533 | 0,082 |
| STAI X1 State d3 | neg zu d3 pos nf2 | -0,609 | 0,026 |
| | neg zu d3 pos nf3 | -0,519 | 0,079 |

Tab. 37: Korrelation der Ergebnisse des STAI X1 und X2 zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient

Die CO-Werte verhalten sich in Korrelation zu den neuronalen Aktivitäten in den Zielregionen widersprüchlich. An Tag eins kann eine positive Korrelation des CO-Wertes zu den Deaktivierungen der Voxel beschrieben werden. Am zweiten Tag besteht eine positive Korrelation des CO-Wertes zu den Aktivierungen der Voxel. An Tag drei zeigt sich ein Trend zu einer negative Korrelation zu den Aktivierungen der Voxel, was der gleichen Richtung wie am ersten Tag entspricht. (s. Tab. 38)

| | Korrelation | Kor | p-Wert |
|------------|-------------------|--------|--------|
| CO-Wert d1 | pos zu d1 neg nf2 | 0,536 | 0,011 |
| CO-Wert d2 | pos zu d2 pos nf2 | 0,463 | 0,047 |
| CO-Wert d3 | neg zu d3 pos nf1 | -0,590 | 0,061 |

Tab. 38: Korrelation der CO-Werte zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient

Die Ergebnisse des State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventars zeigten keine gleichgerichteten Korrelationen zu den neuronalen Aktivitäten in den Zielregionen. Am dritten Messtag konnten keine signifikanten Korrelationen (oder auf Trendniveau) festgestellt werden (s. Tab. 39).

| | Korrelation | Kor | p-Wert |
|------------------------|-------------------|--------|--------|
| STAXI Anger Trait d1 | neg zu d1 neg nf2 | -0,472 | 0,027 |
| STAXI Anger Control d1 | pos zu d1 neg nf3 | 0,488 | 0,044 |
| STAXI State d2 | neg zu d2 pos nf2 | -0,706 | 0,005 |
| STAXI Anger Out d2 | neg zu d2 pos nf2 | -0,612 | 0,009 |
| STAXI Anger In d2 | neg zu d2 pos nf2 | -0,394 | 0,082 |

Tab. 39: Korrelation der Ergebnisse des STAXI zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient

Die Ergebnisse des Questionnaire on smoking urges korrelieren am ersten und zweiten Mess- tag mit den neuronalen Aktivitäten der Zielregionen. Es bestehen positive Korrelationen zu den Deaktivierungen und negative Korrelationen zu den Aktivierungen der Voxel in den aus- gewählten Regionen (s. Tab. 40).

| | Korrelation | Kor | p-Wert |
|-------------------------|-------------------|--------|--------|
| QSU d1 preMRT Gesamt | neg zu d1 pos nf2 | -0,476 | 0,016 |
| QSU d1 preMRT Faktor 2 | neg zu d1 pos nf3 | -0,373 | 0,084 |
| QSU d1 postMRT Gesamt | neg zu d1 pos nf2 | -0,381 | 0,052 |
| QSU d1 postMRT Faktor 1 | neg zu d1 pos nf2 | -0,551 | 0,005 |
| | neg zu d1 pos nf3 | -0,437 | 0,042 |
| QSU d2 preMRT Gesamt | neg zu d2 pos nf2 | -0,375 | 0,096 |
| | pos zu d2 neg nf1 | 0,452 | 0,038 |
| QSU d2 preMRT Faktor 2 | neg zu d2 pos nf2 | -0,551 | 0,019 |
| | pos zu d2 neg nf1 | 0,442 | 0,052 |
| QSU d2 postMRT Gesamt | neg zu d2 pos nf1 | -0,383 | 0,077 |
| QSU d2 postMRT Faktor 1 | neg zu d2 pos nf1 | -0,505 | 0,020 |
| QSU d2 postMRT Faktor 2 | neg zu d2 pos nf2 | -0,612 | 0,009 |
| | pos zu d2 neg nf1 | 0,422 | 0,064 |

Tab. 40: Korrelation der Ergebnisse des QSU zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient

Bei der Anzahl der pack years und den Ergebnissen des Beck-Depression-Inventar konnte weder ein Trendniveau noch eine Signifikanz im Zusammenhang mit den neuronalen Aktivi- täten erkannt werden.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob Patienten mit Tabakabhängigkeit mittels rtfMRT erlernen können, ihre neuronalen Reaktionen willentlich zu beeinflussen und dadurch auf ihr Craving Einfluss nehmen zu können. Dabei wurde der Fokus auf den Lernerfolg in drei aufeinanderfolgenden Neurofeedback-Durchgängen an je drei verschiedenen Messtagen gelegt. Die an der Studie teilnehmenden Probanden wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Den Probanden wurden im MRT während der Neurofeedback-Durchgänge neutrale sowie nikotinassoziierte Bilder gezeigt. In der sogenannte Sham-Gruppe, die als Kontrollgruppe diente, wurden den Probanden neuronale Aktivitäten aus nicht-suchtassoziierten Hirnarealen als Neurofeedback eingespielt, wohingegen die Real-Gruppe das Neurofeedback aus suchtassoziierten Arealen wie dem anterioren cingulären Cortex, dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und der Inselregion erhalten haben. Vor und nach den MRT-Messungen wurden von den Probanden diverse Fragebögen ausgefüllt, die unter anderem ihr Craving und ihren emotionalen Zustand erfassten. Alle Probanden nahmen zudem parallel an einem fünf-wöchigen Rauchfrei-Kurs der Tabakambulanz teil.

5.1 Neurobiologische Veränderungen bei Probanden mit Tabakabhängigkeit

Durch die in dieser Studie angewandten Analysen konnte ermittelt werden, dass Probanden mit Tabakabhängigkeit erlernen können, ihre neuronale Aktivität in ausgewählten Hirnarealen zu beeinflussen. Sowohl die Probanden der Real- als auch die der Sham-Gruppe konnten ihre neuronalen Reaktionen in den ausgewählten Arealen reduzieren. Allerdings erwiesen sich die Veränderungen zwischen den Gruppen beziehungsweise zwischen den Neurofeedback-Durchgängen als nicht signifikant.

5.1.1 Die Auswahl der ROIs

Bei den Probanden der Real-Gruppe wurden als Ziel-ROI Regionen ausgewählt, für die in anderen Studien bereits eine Assoziation mit der Tabakabhängigkeit beziehungsweise Sucht festgestellt werden konnten: anteriorer cingulärer Cortex (Brody et al. 2002; Lee et al. 2005; Smolka et al. 2006), dorsolateraler präfrontaler Cortex (Brody et al. 2002; George et al. 2001; Lee et al. 2005) und die Insula (Naqvi et al. 2007; Brody et al. 2002).

Li und Kollegen (2013) und Brody und Kollegen (2004) konnten einen Zusammenhang zwischen der verminderten ACC Aktivität und einer Abnahme des Cravings feststellen (Li et al. 2013; Brody et al. 2004). Eine Studie von Kanaka und Balasubramaniam (1978) zeigte, dass das Craving von morphin- und alkoholabhängigen Probanden durch operative Läsionen im ACC gemindert werden konnte (Kanaka und Balasubramaniam 1978).

George und Kollegen (2001) konnten in einer Studie mit Alkoholikern eine erhöhte neuronale Aktivität im DLPFC nach Präsentation von Alkohol-Reizen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufzeigen (George et al. 2001). Lee und Kollegen (2005) erlangten in einer ähnlichen Studie mit Rauchern vergleichbare Ergebnisse (Lee et al. 2005).

Naqvi und Kollegen (2007) stellten heraus, dass Probanden mit Hirnschäden in der Inselregion eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten, das Rauchen zu beenden als Probanden mit Läsionen in anderen Hirnregionen. Sie befürworteten die Idee, die Beeinflussung der neuronalen Aktivität in der Insula als Therapieoption in der Rauchentwöhnung zu nutzen, um durch sie das Verlangen nach Zigaretten zu reduzieren (Naqvi et al. 2007).

Bei den Probanden der Sham-Gruppe wurde ein Areal im Parietallappen als ROI gewählt. Das Sham-Feedback kann auf unterschiedliche Art und Weise erzeugt werden. Es kann entweder wie in der hier beschriebenen Studie aus einem Areal, das nicht mit der Erkrankung assoziiert ist, generiert werden oder den Probanden kann zum Beispiel ein Feedback eines zuvor gemessenen Real-Probanden eingespielt werden. Dies verhindert allerdings die Beurteilung der Sham-Probanden bezüglich des Erlernens der Fähigkeit zum Neurofeedback im Allgemeinen.

5.1.1.1 Einflüsse der ROI-Auswahl auf die Ergebnisse

Die Ziel-ROI der Real-Gruppe wurde bei jedem Probanden an jedem Messtag individuell festgelegt: ausgewählt wurde jene Region von den drei möglichen (ACC, DLPFC und Insula), die bei der Präsentation von nikotin-assoziierten Bildern, im jeweils ersten Messdurchgang, am stärksten aktiviert war. Dadurch konnten bei einem Probanden an den drei Messtagen gegebenenfalls bis zu drei verschiedene ROI-Lokalisationen ausgewählt werden, was den Vergleich der drei Tage untereinander erschwert und die Ergebnisse verändern kann. Problematisch war zudem, dass nicht immer eine deutliche Aktivierung in einer der drei Regionen zu finden war, was das Erlangen einer aussagekräftigen ROI erschwerte. Auch die Größe der ROI kann einen Einfluss darauf haben, ob eine erlangte Reduktion der neuronalen Aktivität signifikant ist oder nicht.

Bisher ist nicht untersucht worden, ob sich die Hirnaktivität in verschiedenen Regionen unterschiedlich gut regulieren lässt und ob dadurch der Erfolg der Probanden beeinflusst werden

kann. Möglicherweise wäre eine größere Auswahl möglicher Zielregionen sinnvoll gewesen. Gegebenenfalls ist es auch zielführend, Netzwerke beziehungsweise Verbindungen zwischen Hirnarealen als Feedback zu verwenden (siehe Koush et al. 2013), da viele neuronale Störungen oder geistige Funktionen eher eine gesteigerte Netzwerkaktivität generieren als nur eine einzige Region aktivieren (Koush et al. 2013). Dies war zu Beginn unserer Studie allerdings technisch noch nicht möglich.

5.1.2 Neuronale Reduktionen in den ROIs

Li und Kollegen (2013) konnten eine signifikante Reduktion der neuronalen Reaktion im ACC durch die Anwendung von rtfMRT bei zehn Rauchern, sowie einen Zusammenhang zwischen der neuronalen Reduktion und einer Abnahme des Cravings aufzeigen. Zum Erlangen der Kontrolle über die neuronale Aktivität im ACC wurde in ihrer Studie ein Feedback-Durchgang durchgeführt, der anschließend mit dem ersten Basisdurchgang ohne Feedback verglichen wurde. Den Probanden wurden im MRT nikotinassoziierte Auslösereize präsentiert, die bei den für mindestens zwei Stunden zuvor abstinenten Rauchern, ein Craving auslösen sollten (Li et al. 2013). Auch wenn die neuronalen Reduktionen in der statistischen Auswertung der ROI-Aktivierungen unserer Studie nicht signifikant waren, konnte dennoch in der Auswertung der MRT-Daten des gesamten Gehirns eine Abnahme der Aktivität in den drei ausgewählten ROIs der Real-Gruppe beschrieben werden. Die Ergebnisse in der Bildgebung können zudem als weniger fehleranfällig angesehen werden, da bei ihnen, im Gegensatz zu den isolierten Analysen der ROI-Daten, keine Boden- oder Deckeneffekte durch fehlende Aktivierungen bei Probanden auftreten. Dies lässt in der Zusammenschau mit anderen Studien vermuten, dass ein therapeutischer Vorteil durch eine Reduktion der neuronalen Aktivität in diesen Arealen möglich ist.

Die Zunahme der neuronalen Aktivität am dritten Messtag im ACC kann unter anderem der an diesem Tag geringsten Teilnehmerzahl geschuldet gewesen sein. Hinzu kam, dass bereits an diesem Tag bei dem ersten Neurofeedback-Durchgang eine starke Reduktion der neuronalen Aktivität verzeichnet werden konnte, so dass vermutet werden kann, dass den Probanden eine weitere Reduktion, im Sinnes eines Ceiling Effekts, nicht möglich war.

Bei der Auswertung der BOLD-Reaktionen für das gesamte Gehirn der erfolgreichen Probanden der Sham-Gruppe waren neuronale Reduktionen im ACC, DLPFC und der Inselregion an allen drei Messtagen ersichtlich. Die Probanden schafften es vor allem in der Insula und dem ACC an allen drei Messtagen ihre neuronale Aktivität signifikant zu reduzieren.

In der Auswertung der ROI-Aktivierungen konnten bei der Sham-Gruppe, wie bei der Real-Gruppe, ebenfalls zumeist keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Neurofeedback-Durchgängen und auch zwischen den drei Messtagen festgestellt werden. Es wurde jedoch eine geringgradige Reduktion der neuronalen Aktivität in der parietal gelegenen ROI erreicht. Letztlich erlernten demnach sowohl die Probanden der Real- als auch die der Sham-Gruppe ihre neuronalen Aktivitäten zu einem gewissen Ausmaß willentlich zu verändern. Da die ROI der Sham-Probanden bewusst aus einem Areal gewählt wurde, das bisher nicht mit Sucht assoziiert wurde, kann in der Sham-Gruppe die Analyse der ROI-Daten lediglich eine Aussage bezüglich der Fähigkeit des Neurofeedbacks, aber nicht bezüglich der neuronalen Kontrolle über das Craving gemacht werden.

5.1.3 Neuronale Reaktionen außerhalb der ROIs

Craving-assoziierte neuronale Reaktionen im fMRT zeigten sich in anderen Studien auch in weiteren Hirnregionen, wie zum Beispiel im orbitofrontalen Cortex (Brody et al. 2002), der Amygdala (Bonson et al. 2002), dem Nucleus accumbens (Myrick et al. 2004) und dem Cerebellum (Grant et al. 1996).

Veränderungen der Aktivitäten in Cerebellum, orbitofrontalen Cortex und Amygdala fanden sich auch in unserer Studie.

5.1.4 Anzahl der nötigen Neurofeedback-Durchgänge und Übertragbarkeit der Ergebnisse

Sowohl in der Studie von Li und Kollegen (Li et al. 2013) als auch in einer Studie von Hanlon und Kollegen (Hanlon et al. 2013) wurde die neuronale Aktivität im ACC zwischen dem ersten Basisdurchgang und dem ersten Neurofeedback-Durchgang verglichen und dabei ein signifikanter Unterschied festgestellt. Vorausgesetzt durch diese und ähnliche Studien, dass man durch Neurofeedback Einfluss auf die neuronalen Aktivitäten im Gehirn nehmen kann, ging es in dieser Studie darum zu ermitteln, inwieweit diese Fähigkeit durch Wiederholungen gesteigert werden kann. Die bisher vorhandenen Daten konnten keinen signifikanten Vorteil von drei im Vergleich zu einem Neurofeedback-Durchgang belegen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Canterberry und Kollegen (2013), allerdings konnten sie eine signifikante Abnahme der neuronalen Aktivität im ACC im Verlauf von drei Messtagen feststellen. An dieser Studie nahmen insgesamt neun Raucher teil, welche nach zweistündiger Abstinenz an drei verschiedenen Tagen jeweils drei Neurofeedback-Durchgänge durchliefen, in denen ihnen neutrale

und nikotinassoziierte Bilder gezeigt wurden. An der Studie nahmen nur Raucher mit einer niedrigen bis mittleren körperlichen Abhängigkeit teil und die Ergebnisse können daher nur auf einen bestimmten Teil der Raucherpopulation übertragen werden (Canterberry et al. 2013). Dagegen umfasst die vorliegende Studie ein breites Spektrum an Rauchern bezüglich des Alters, der Dauer des Konsums, der pack years und des Ausbildungsgrades. Die hohe Variabilität der pack years (zwischen 51 und drei), die Altersspanne zwischen 25 und 65 Jahren und die Ergebnisse des Fagerström-Tests, die im Mittel auf eine starke körperliche Abhängigkeit hinwiesen, lässt eine Übertragung der Ergebnisse auf eine breitere Gruppe zu. Weitere Untersuchungen bezüglich des Erfolges bei unterschiedlichen Abhängigkeitsgraden könnten zu einer besseren Übertragung der Ergebnisse auf einzelne Raucher verhelfen und gegebenenfalls eine Vorhersage des Erfolges mittels dieser Methode ermöglichen. Eine Studie vom Pascual-Leone und Kollegen (2011) hat zudem ergeben, dass junge Patienten eventuell wegen ihrer noch größeren neuronalen Plastizität das Neurofeedback besser umsetzen können als ältere (Pascual-Leone et al. 2011).

5.1.5 Einflüsse des Sham-Feedbacks auf neuronale Aktivitäten

Eine Studie von Ninaus und Kollegen (2013) stellte bei Probanden mit Sham-Feedback eine Erhöhung der neuronalen Aktivität in Regionen zur kognitiven Kontrolle, wie der Inselregion, dem anterioren cingulären Cortex und Regionen des präfrontalen Cortex fest. Den Probanden wurde dazu ein vorgefertigtes Sham-Feedback anhand eines bunten Balkens eingespielt, von dem sie dachten, er spiegle ihr eigenes wieder. Wenn die Probanden angewiesen wurden, das Feedback zu beeinflussen, konnte eine Steigerung der neuronalen Aktivität in den oben beschriebenen Arealen festgestellt werden. Wenn sie den Balken lediglich anschauen sollten, konnte keine Steigerung der Aktivität in diesen Regionen sondern lediglich im Gyrus angularis beobachtet werden (Ninaus et al. 2013).

Ob gegebenenfalls der Misserfolg der anderen Sham-Probanden auf eine Steigerung der neuronalen Aktivität in den Zielregionen zurückzuführen ist, müsste in weiteren Analysen erhoben werden.

5.2 Craving

Die MRT-Messungen in unserer Studie fanden erst drei bis vier Tage nach dem Rauchstopp statt. Der Drang zum Rauchen steigt bei starken Rauchern bereits Minuten nach der letzten Zigarette stark an und erreicht sein Maximum nach drei bis sechs Stunden (Brody et al. 2002).

In einer Studie von Shiffman und Kollegen (1976) wurde der Verlauf des Cravings über die Zeit nach dem Rauchstopp untersucht. Sowohl bei Probanden, die gar keine Zigaretten mehr geraucht haben, als auch bei denjenigen, die noch vereinzelt geraucht haben, konnte eine kontinuierliche Abnahme des Cravings im Verlauf von zwei Wochen dokumentiert werden, wobei das Craving bei den komplett abstinenten Rauchern wesentlich schneller und stärker abgenommen hat (Shiffman und Jarvik 1976). Zu dem Zeitpunkt unserer MRT-Messungen bestand zwar noch ein ausgeprägtes Craving bei den Probanden, aber es zeigte vermutlich nicht mehr das maximale Ausmaß. Durch Messungen zu einem früheren Zeitpunkt (wenige Stunden bis ein Tag nach dem Rauchstopp) könnte das Auffinden einer aussagekräftigen ROI, die anhand funktioneller als auch anatomischer Kriterien erschlossen wurde, erleichtert werden und dadurch dem Probanden ein noch besseres Neurofeedback liefern.

Die Intensität des Craving wurde sowohl direkt vor als auch nach den MRT-Messungen mittels des "Questionnaire on smoking urges" ermittelt und dokumentiert. Dadurch kann lediglich eine Aussage über den unmittelbaren Einfluss des Neurofeedbacks auf das Craving getroffen werden und nicht über die längerfristigen Veränderungen des Cravings. Dieser Aspekt sollte, da das Craving in hohem Maße mit der Rückfallquote in Zusammenhang gebracht werden kann (Brody et al. 2002), in weiteren Studien untersucht werden.

Am ersten Messtag wurde bei der Sham-Gruppe vor den MRT-Messungen ein signifikant höheres Craving erhoben als bei der Real-Gruppe. Die Unterschiede für den Faktor 1 und 2 erreichten im Vergleich der beiden Gruppen vor den ersten MRT-Messungen Trendniveau. Ansonsten konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Cravings der beiden Gruppen zu allen weiteren Zeitpunkten festgestellt werden. Für den am ersten Tag bestehenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich ihres Cravings, konnte kein Grund herausgefunden werden. Er könnte aber einen Einfluss auf die weiteren Ergebnisse gehabt haben.

Die Probanden der Real-Gruppe konnten ihr Craving nach dem ersten Messtag signifikant reduzieren. Dies entsprach den Ergebnissen von Li und Kollegen (2013), die ebenfalls eine Reduktion des Cravings bei Rauchern nach Neurofeedback-Durchgängen im rtfMRT feststellten (Li et al. 2013). Wenn allerdings die Reduktion des Cravings im Verlauf der drei Messtage betrachtet wurde, konnte zwar ein Rückgang gezeigt werden, der Unterschied bezüglich des Cravings zu Beginn der Studie und am Ende der drei MRT-Messungen war jedoch nicht signifikant. Bei Faktor 2, der den Drang zu rauchen und die Erwartung der Erleichterung von negativen Affekten und Nikotinentzugerscheinungen beschreibt, zeigte sich im Verlauf ein

signifikanter Unterschied. Die Anzahl der, in diese Auswertung eingegangenen, Probanden lässt allerdings nur vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen den neuronalen Reduktionen und der Reduktion des Cravings besteht.

Bei den Probanden der Sham-Gruppe wurde eine signifikante Reduktion des Cravings nach dem dritten Messtag im Vergleich zu vor der ersten MRT-Messung erreicht. Am ersten Messtag konnte zudem nach den Neurofeedback-Durchgängen eine signifikante Reduktion im Vergleich zu vorher festgestellt werden. Dies kann durch den von Li und Kollegen (2013) beschriebenen Zusammenhang zwischen der Reduktion neuronaler Aktivität im ACC und Reduktion des Cravings erklärt werden (Li et al. 2013), da bei den Probanden der Sham-Gruppe ebenfalls Reduktionen in suchtasoziierten Arealen erzielt wurden.

Die im Vergleich zur Real-Gruppe besseren Werte der Sham-Gruppe sind vermutlich durch ihre auch höhere Erfolgsquote in der Rauchentwöhnung bedingt.

5.3 Diskussion der Methodik

5.3.1 rtfMRT für Neurofeedback-Studien

Die rtfMRT wirkt als Ergänzung zu den bisherigen bildgebenden Verfahren, indem sie einen kausalen Einblick in die funktionelle Rolle von Gehirnarealen zulässt (Caria et al. 2012; Sulzer et al. 2013a). Die Nutzung des rtfMRTs als Instrument zum Neurofeedback kann sich gegenüber dem EEG und dem Positronen-Emissions-Tomographen (PET) hervorheben. Das MRT hat im Vergleich zum EEG eine bessere räumliche Auflösung, das gesamte Gehirn kann gleichzeitig betrachtet werden und auch tiefere Schichten sind erreichbar. MRT und EEG, sind im Gegensatz zum PET nicht-invasive Methoden. Durch die simultane Erfassung von EEG und rtfMRT Daten könnte allerdings die Beziehung zwischen dem BOLD-Signal und der elektrophysiologischen Aktivität dargestellt werden (Caria et al. 2012).

Um das fMRT für Neurofeedback-Studien verwenden zu können, müssen zuvor Studien zur Identifikation des am besten geeigneten Hirnareal zur Regulation vorgenommen werden, da viele verschiedene beziehungsweise auch die Kombination mehrerer oder ganzer Netzwerke mit der Sucht in Zusammenhang stehen (Koush et al. 2013; Brody et al. 2002). Die verschiedenen Areale sind vermutlich auch unterschiedlich schwer zu regulieren. Das fMRT kann auch zur Verlaufskontrolle von anderen Rauchentwöhnungsmethoden beziehungsweise als Alternative oder Ergänzung zu bereits bekannter Pharmako- oder Psychotherapie herangezogen werden. Mittels fMRT können zum Beispiel auch Hirnareale ermittelt werden, die mit

einer bestimmten Erkrankung assoziiert sind, für die Medikamente zur Beeinflussung jener Hirnareale erforscht und erzeugt werden können.

5.3.2 Die Wahl des Feedbacks

Das in der vorliegenden Studie verwendete kontinuierliche Feedback ermöglichte den Probanden durchgehende und maximale Informationen zum Zustand ihrer Leistung und ein direktes Testen ihrer Fähigkeiten, neuronale Aktivitäten zu regulieren. Allerdings lieferten andere Studien Hinweise darauf, dass ein intermittierendes Feedback erfolgreicher ist, was gegebenenfalls an dem hohen Input liegt, das die kognitiven Fähigkeiten des Probanden überlasten kann. Die Probanden müssen das Feedback mit Ereignissen, die einige Sekunden vorher stattgefunden haben, verknüpfen und bekommen gleichzeitig neue Informationen zu ihren neuronalen Reaktionen, auf die sie reagieren sollen (Hartwell et al. 2013).

In einer Studie untersuchten Johnson und Kollegen (2012) neun Probanden mittels rtfMRT. Dabei wurden zweimal zwei Neurofeedback-Durchgänge mit vorheriger funktioneller Aufnahme durchgeführt. Den Probanden wurden im Wechsel die Aufgaben "Imagine" und "Rest" aufgetragen. Bei "Imagine" sollten sie sich vorstellen ihre rechte Hand zu bewegen, ohne dies tatsächlich auszuführen. Bei "Rest" sollten sie hingegen an keine Bewegung denken. Ihnen wurde zur Kontrolle ihres Erfolges ein neuronales Feedback aus dem prämotorischen Cortex gezeigt. Alle Probanden durchliefen Messungen mit richtigem und falschem Feedback, das ein randomisiert eingespieltes Feedback darstellte. Zusätzlich gab es Durchgänge mit intermittierendem und kontinuierlichem Feedback. Mittels intermittierendem Feedback konnten die Probanden ihre neuronalen Reaktionen signifikant besser regulieren als mit kontinuierlichem, was auch der Einschätzung der Probanden nach den Feedback-Durchgängen entsprach (Johnson et al. 2012).

In einer Studie von Hartwell und Kollegen (2013) konnte ebenfalls eine größere Wirksamkeit des intermittierenden Feedbacks, im Vergleich zum kontinuierlichem Feedback, bei der Modulation der neuronaler Aktivitäten im prämotorischen Cortex beobachtet werden (Hartwell et al. 2013).

Womöglich haben sich die Ergebnisse einzelner Probanden zudem durch das nicht-Beachten der zeitlichen Verzögerung des Feedbacks durch die Hämodynamik verschlechtert.

Die Studienlage zum Vergleich des Sham-Feedbacks mit dem Real-Feedback ist bisher nicht eindeutig. In einer Studie von Kober und Kollegen (2014) konnte eine Überlegenheit des Real-Feedbacks im Vergleich zum Sham-Feedback bei der Steigerung der neuronalen Aktivität im motorischen Cortex aufgezeigt werden (Kober et al. 2014). Im Gegensatz dazu konnten

Arnold und Kollegen (2013) in ihrer ADHS-Studie, wie in unserer Studie, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Fähigkeit neuronale Aktivitäten zu beeinflussen zwischen den beiden Feedbacks erkennen (Arnold et al. 2013).

Einen signifikanten Unterschied in den neuronalen Reaktionen zwischen dem richtigen und dem falschen Feedback konnten Johnson und Kollegen (2012) ebenfalls nicht feststellen. Sie stellten aber fest, dass Frustration durch falsches Feedback, gesteigerte neuronale Aktivierungen durch Bewertung des Feedbacks und Strategieveränderungen bei gedachtem Nicht-Erfolg verursachen kann, die die Auswertung verfälschen. Die Probanden gaben nach den Messungen auch an, dass sie in den Durchgängen mit dem falschen Feedback ihre Leistung am geringsten einschätzten (Johnson et al. 2012).

Die Studie von Johnson und Kollegen (2012) untersuchte allerdings nur gesunde Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 31,6 Jahren und einer Mehrheit an Teilnehmern mit Collegeabschlüssen. Ob Erkenntnisse bezüglich der Fähigkeit der Interpretation und Verarbeitung von Neurofeedback sich in allen Hirnregionen gleich verhält, ist zudem ebenfalls noch nicht belegt. Daher ist es fraglich, ob die Ergebnisse somit auf unsere Studie übertragbar sind.

5.3.3 Der Rauchfrei-Kurs in Kombination mit dem rtfMRT

Zusätzlich zu den Neurofeedback-Messungen im rtfMRT haben alle Probanden der vorliegenden Studie an einem fünf-wöchigen Rauchfrei-Kurs teilgenommen. Auch im Kurs wurde die Thematik des kognitiven Umgangs bei Exposition mit Rauch-Reizen besprochen und Lösungsstrategien zur Verminderung des Cravings und damit der Vermeidung des Rückfalls diskutiert und evaluiert. Die Probanden hatten somit bereits Anhaltspunkte für Strategien zur Rauchvermeidung, die sie dann im rtfMRT ausprobieren und weiter optimieren konnten. Ob dadurch bessere und stabilere Ergebnisse erzielt werden können, muss in weiteren Studien, die die Rauchentwöhnung nur mittels Rauchfrei-Kurs, mittels Rauchfrei-Kurs und rtfMRT und nur mittels rtfMRT untersucht und vergleicht, untersucht werden.

Der Rauchfrei-Kurs wurde immer anhand eines Manuals mit standardisiertem Ablauf von Therapeuten der Tabakambulanz durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass jeder Proband, der an den MRT-Messungen teilnahm auch regelmäßig an den Kursstunden anwesend war und Änderungen im Rauchverhalten zeigte.

Durch den Kurs war eine längere und intensivere Betreuung der Probanden möglich. Die Erfahrungen von den Neurofeedback-Messungen wurden in der Gruppe besprochen und neue Anregungen für den nächsten Messtermin gegeben. Den Probanden wurde somit die Möglichkeit geboten ihre Strategien zu besprechen und ihre Probleme zu äußern. Durch das besse-

re Kennenlernen in den Gruppenstunden konnte zudem eventuell der Ehrgeiz den Rauchstopp beizubehalten bei einigen Probanden gesteigert werden.

Der Rauchfrei-Kurs alleine zählt momentan zu einem der erfolgreichsten Modellen das Rauchen aufzuhören. In einer großflächig angelegten Studie mit 1319 Rauchern, die alle das bei uns angewendete Rauchfrei Programm absolvierten, gaben 91,9% an den Rauchstopp im Kurs durchgeführt zu haben. Am Kursende waren noch 60,9% rauchfrei. Das Follow-up nach einem Jahr konnte noch bei 31,8% der ursprünglichen Rauchern die Rauchfreiheit belegen (Wenig et al. 2013). In der bisherigen Literatur gibt es noch keine Untersuchungen inwieweit eine Kombination aus dem Rauchfrei Programm und dem Neurofeedback-Training das Rauchverhalten positiv beeinflussen kann und wie die Verteilung bezüglich der Erfolgszuschreibung für die beiden Methoden ist.

In verschiedenen Studien konnte der Effekt von Psychotherapie, bei Patienten mit Angststörungen oder Depression, auf neuronale Aktivitäten in krankheitsbezogenen Hirnarealen belegt werden (Beauregard 2014; Huang et al. 2014; Buchheim et al. 2012). Ob durch den Rauchfrei-Kurs die Modulation der ausgewählten Zielregionen in unserer Studie für die Probanden erleichtert wurde und somit die Kombination dieser beiden Methoden zu bevorzugen ist, bleibt bisher ungeklärt.

5.3.4 Diskussion des Studiendesigns

Die statistische Auswertung der ROI-Daten zeigt bereits alleine in den deskriptiven Statistiken des linearen Modells und des Mann-Whitney-U-Tests eine große Varianz der Werte. Das lineare Modell bezieht in seinen Berechnungen nur Probanden ein, für die in allen drei Neurofeedback-Durchgängen Daten generiert werden konnten. Der Mann-Whitney-U-Test hingegen schließt alle Probanden in seine Berechnungen ein. Die Diskrepanzen in den deskriptiven Statistiken der beiden Tests lassen sich demnach durch die zum Teil hohen Abbruchzahlen des dritten Neurofeedback-Durchgangs erklären. Die dadurch entstandene geringe Anzahl an Probanden, die in die tatsächliche Auswertung eingegangen sind, vermindert die Aussagekraft der Ergebnisse beträchtlich.

Eine bisher immer noch nicht eindeutig geklärte Frage betrifft das Studiendesign. Bisher gibt es in der Literatur keine klare Aussage zur optimalen Länge und Anzahl der Neurofeedback-Durchgänge bei rtfMRT-Studien. Auch über die Anzahl der Durchgänge zur Erlangung des maximalen Lerneffekts herrscht noch Dissens. In EEG-Neurofeedback-Studien zur Behandlung von an ADHS erkrankten Kindern und Jugendlichen werden bis zu 40 Neurofeedback-Durchgänge durchgeführt. Die Probanden werden dafür über einen längeren Zeitraum beglei-

tet. Linden und Kollegen (1996) verzeichneten in ihrer Studie Erfolge bezüglich der gemessenen Intelligenz sowie einen Rückgang der ADHS-Symptome nach sechs Monaten (Linden et al. 1996). Meisel und Kollegen (2013) stellten nach 40 Neurofeedback-Durchgängen ebenfalls eine Reduktion der ADHS-Symptome sowie eine Verbesserung der akademischen Leistungen bei den Probanden fest. In der mit Ritalin-therapierten Kontrollgruppe wurde ebenfalls eine Abnahme der ADHS-Symptome, aber keine Steigerung der akademischen Leistung beobachtet (Meisel et al. 2013). Kotchoubey und Kollegen (2001) untersuchten, inwieweit Probanden mit Epilepsie mittels EEG-Neurofeedback ihre Anfalls-Frequenz reduzieren konnten. Nach 35 90-minütigen Neurofeedback-Sitzungen erzielten die Probanden einen signifikanten Rückgang der Anfalls-Frequenz (Kotchoubey et al. 2001). In der nach zehn Jahren durchgeführten Follow-up Studie von Strehl und Kollegen (2014) wurde weiterhin ein signifikanter Rückgang der Anfalls-Frequenz beschrieben (Strehl et al. 2014). In einer weiteren EEG-Neurofeedback Studie untersuchten Dekker und Kollegen (2014), wie sich die Anzahl an Wiederholungen sowie die Dauer von Neurofeedback-Sitzungen auf die Ergebnisse der Probanden auswirken. Die Probanden sollten versuchen ihre Alpha-Tätigkeit zu erhöhen. Als Feedback diente dazu Musik, die den Probanden über Kopfhörer eingespielt wurde. Je höher der Anteil der Alpha-Wellen im EEG war, desto besser wurde die Qualität der Musik. 15 Sitzungen an aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils drei acht-minütigen Neurofeedback-Durchgängen wurden durchgeführt. Bis zur zehnten Sitzung konnte dabei eine Steigerung des Erfolgs der Probanden festgestellt werden. In den darauffolgenden Sitzungen waren solche Steigerungen nicht mehr erreichbar. Die Probanden erzielten in ihrer Studie im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum dritten Durchgang größere Erfolge bezüglich ihrer Fähigkeit, ihre neuronalen Aktivitäten im Vergleich zu den Ausgangswerten zu verändern. (Dekker et al. 2014). Gründe hierfür könnten, wie auch vermutlich in unserer Studie, Ermüdungserscheinungen, Konzentrationsschwäche oder körperliches Unbehagen nach der langen Zeit im MRT sein. Allerdings handelt es sich bei den oben beschriebenen Neurofeedback-Studien um EEG-Studien. Ob die Ergebnisse auf rtfMRT-Studien übertragen werden können ist bisher noch nicht ausreichend geklärt.

Hanlon und Kollegen (2013) sowie Canterbury und Kollegen (2013) konnten in ihren rtfMRT Studien zeigen, dass ihre Probanden bis zum dritten Messtag ihre Ergebnisse, bezüglich ihrer Fähigkeit ihre neuronalen Reaktionen regulieren zu können, stetig steigern konnten (Hanlon et al. 2013; Canterbury et al. 2013). Auch in der rtfMRT-Studie von Ruiz und Kollegen (2013) konnten die Probanden am letzten von vier Messtagen die besten Ergebnisse erzielen (Ruiz et al. 2013). Dies lässt vermuten, dass auch beim rtfMRT Neurofeedback durch

mehr Messtage stabilere Ergebnisse erzielt werden können. Dass bei uns am dritten Messtag keine Steigerung des Erfolges mehr ersichtlich war, schließt nicht aus, dass durch weitere Trainingsdurchgänge nicht eine erneute Steigerung möglich ist.

Ob und inwiefern die Ergebnisse der oben beschriebenen Studien auf Probanden mit Tabakabhängigkeit übertragen werden können, muss in weiteren Untersuchungen analysiert werden. Eventuell können aber auch bei Rauchern durch mehrere Neurofeedback-Sitzungen mit angemessener Dauer pro Tag stabilere Ergebnisse und damit eine geringere Varianz der Resultate erreicht werden.

Das in unserer Studie nicht signifikante Ergebnis der ROI-Analyse könnte darauf beruhen, dass die Probanden im dritten Neurofeedback-Durchgang bereits im Schnitt 45 Minuten im MRT lagen und ihre Konzentration durch die Länge und zuvorige kognitive Anstrengung bedingt erniedrigt war. Um die kognitiven Kapazitäten und die Konzentration nicht zu erschöpfen, schlagen Brühl und Kollegen (2015) in ihrer Studie vor die Dauer des Experiments auf 30 bis maximal 60 Minuten zu beschränken (Brühl 2015). Die hohen Abbruchquoten im dritten Neurofeedback-Durchgang in unserer Studie könnten dadurch auch begründet und durch einen kürzeren Messtag gegebenenfalls vermieden werden.

Auch die Motivation kann durch physische und psychische Erschöpfung zu diesem Zeitpunkt bereits vermindert gewesen sein. Bei einigen Probanden konnte aus verschiedenen Gründen wie Rückenschmerzen, Hustenanfällen, Platzangst oder Kopfschmerzen das dritte Neurofeedback an einzelnen Tagen nicht mehr durchgeführt werden, so dass beispielsweise am dritten Tag von den 16 Real-Probanden nur sieben und von den 14 Sham-Probanden nur neun in die endgültige Auswertung eingehen konnten (s. Tab. 13, Tab. 17, Tab. 21). Die dadurch nur geringe Anzahl an in die Statistik eingegangener Probanden hat zusätzlich die Ergebnisse in der hier beschriebenen Studie beeinflusst und mindert die letztendliche Aussagekraft bezüglich dieser Ergebnisse.

5.4 Aussagen der Fragebögen

Ziel für den Einsatz der Fragebögen war eine präzise Stichprobenbeschreibung. Problematisch an den Ergebnissen ist allerdings die geringe Menge an Probanden, die in die Berechnungen eingingen. Die Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Probanden schwankte je nach Fragebogen und Messtag zwischen fünf und 16.

Bei der Auswertung der Ergebnisse des State-Trait Angstinventar, in Bezug auf die Anzahl der aktivierten Voxel, zeigte sich eine negative Korrelation zu den aktivierten Voxel und eine positive Korrelation zu den Deaktivierungen in den Zielregionen. Probanden mit einer starken

Ängstlichkeit hatten demnach geringere Aktivierungen in den ausgewählten Arealen als Probanden mit einer geringen Ängstlichkeit. Es kann dadurch die Vermutung angestellt werden, dass ängstlichere Probanden eine höhere Chance haben, ihre neuronalen Aktivitäten in den Zielregionen zu vermindern.

Die Betrachtung der CO-Werte und der Ergebnisse des State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventars im Kontext zu den neuronalen Reaktionen ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Durch die, wie oben beschrieben zum Teil nur geringe Anzahl an Daten, die in die Auswertung eingegangen sind, kann diesen Ergebnissen nur eine geringe Aussagekraft zugewiesen werden. Die Messung des CO-Wertes hängt zudem stark von der Qualität der Durchführung des einzelnen Probanden ab.

Bei den Korrelationsberechnungen zwischen den Ergebnissen des Questionnaire on smoking urges und den neuronalen Reaktionen zeigten sich positive Korrelationen zu den Deaktivierungen und negative Korrelationen zu den aktivierten Voxel. Dies sagt aus, dass je höher das Craving war, desto niedriger waren seine positiv aktivierten Voxel und desto höher seine Deaktivierungen in den Zielregionen. Unsere Ergebnisse stehen damit im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien, die einen Zusammenhang zwischen den Aktivitäten in den Zielregionen und dem Craving in genau umgekehrter Weise beschrieben haben (Li et al. 2013; Brody et al. 2004; Brody et al. 2002; Hanlon et al. 2013; Canterberry et al. 2013). Diese Unterschiede können gegebenenfalls durch die unmittelbar vor und unmittelbar nach den MRT-Messungen ausgefüllten Fragebögen entstanden sein. Zum einen haben Probanden eventuell den Fragebogen nach dem MRT, aus dem Bedürfnis heraus möglichst schnell fertig zu werden, einfach ähnlich dem Fragebogen vor dem MRT ausgefüllt oder ihr Craving wurde tatsächlich durch die Präsentation von nikotinassoziierten Bildern im MRT gesteigert.

Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der Anzahl der pack years und den Ergebnissen des Beck-Depression-Inventar mit den neuronalen Reaktionen. Ob dies ebenfalls an der nur geringen Datenmenge zur Berechnung gelegen hat, oder ob es einfach keinen Zusammenhang gibt, bleibt fraglich.

5.5 Ausblick

Die Möglichkeiten der Paradigmen mit rtMRT und anderen Neurofeedback-Studien sind noch lange nicht ausgeschöpft. Viele inhaltliche und methodische Fragestellungen sind bisher noch nicht erforscht worden und bieten Optionen für weitere Studien.

Die meisten Studien beschränken sich bisher auf eine geringe Stichprobengröße, wodurch nur eine limitierte Aussagekräftigkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse möglich ist. Auch in unserer Studie wurde die Probandenzahl durch große Ausschlusszahlen stark dezimiert. Diese Studien können aber als Grundlage beziehungsweise zur Inspiration neuer Methoden herangezogen werden. Größere darauf aufbauende Studien können dann statistisch relevantere und belastbarere Ergebnisse liefern.

Um aussagekräftigere statistische Erfolge einräumen zu können und die Ausschlusszahlen zu vermindern, sollten die Probanden zu Beginn der Studie, beziehungsweise bevor sie im MRT gemessen werden, bezüglich ihrer Motivation und Konzentrationsfähigkeit gemessen werden, um ihre Eignung für dieses Verfahren zur Rauchentwöhnung zu testen. In einer Studie von Hartwell und Kollegen (2013) führten die Probanden zunächst eine einfache Biofeedback-Aufgabe durch, bevor sie das Neurofeedback im MRT absolvierten. Damit konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Fähigkeit in der Durchführung des Bio- und Neurofeedbacks besteht (Hartwell et al. 2013). Dies wäre ebenfalls eine Option, geeignete Probanden für weitere Neurofeedback-Studien auszuwählen. Nachteilig an dieser Spezifizierung der Probanden wäre wiederum die dadurch nur schlechte Übertragbarkeit der Studienergebnisse und Wirksamkeit der Methode auf die Allgemeinbevölkerung.

Eine ebenfalls bisher ungeklärte Frage bezieht sich auf die Anzahl, Dauer und Intervalllänge zwischen den nötigen Anwendungen, um einen optimalen und stabilen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Wie bereits oben beschrieben bestehen Hinweise auf eine Erfolgssteigerung durch mehrfache Wiederholungen, allerdings beziehen sich diese Studien alle nicht auf die Rauchentwöhnung. Ob ihre Ergebnisse auch auf die Rauchentwöhnung zutreffen, muss daher noch gezeigt werden.

Der Zusammenhang des Therapieerfolgs mit den neuronalen Korrelaten konnte mit den Fragestellungen in dieser Arbeit bisher nicht beantwortet werden und lässt Raum für weiterführende Analysen zukünftiger Studien.

Auch wenn das rtfMRT für die Rauchentwöhnung keine klinische Anwendung finden sollte, so können dennoch durch Studien dieser Art die Gehirnareale, die für das Craving und die Abhängigkeit relevant erscheinen, genauer untersucht werden und unter Umständen Medikamente, die sie beeinflussen, für die Rauchentwöhnung entwickelt beziehungsweise deren Erfolg kontrolliert werden. Ergebnisse und Erfahrungen aus diesen Studienmodellen könnten zudem auf Neurofeedback-Studien mit andere psychischen Erkrankungen übertragen werden, um dort den gewünschten Erfolg schneller zu erreichen.

Eines der wichtigsten Ziele der Neurofeedback-Verfahren ist die Umsetzung der erlernten Fähigkeit ins reale Leben. Studien von Ruiz (2013) oder Sulzer und Kollegen (2013) haben bereits angefangen, Transfer-Durchgänge nach den eigentlichen Neurofeedback-Durchgängen durchzuführen, in denen sie den Probanden im letzten Durchgang des letzten Messtages kein Feedback mehr gezeigt haben. Beide Studien konnten dabei keinen signifikanten Unterschied zu den Werten des ersten Basisdurchgangs feststellen. Dies kann allerdings auch an der dadurch gesteigerten Länge des Experiments, der daraus resultierenden Müdigkeit und Konzentrationsschwäche der Probanden sowie der Neuheit der Situation gelegen haben (Sulzer et al. 2013b; Ruiz et al. 2013). Zum besseren Verständnis des klinisch interessanten Langzeiteffektes und des therapeutischen Potentials der Methode wäre ein nach längerer Zeit nach den Neurofeedback-Messungen durchgeführter Transfer-Durchgang, um festzustellen wie lange der Effekt anhält, interessant.

6 Zusammenfassung

Knapp 30% der Deutschen rauchten 2013 laut Studienergebnissen der DEGS1 Studie und setzten ihren Körper dabei einem erheblichen Risiko sowohl für Krebserkrankungen als auch für kardio-vaskuläre Erkrankungen aus. Das Craving (Substanzverlangen) spielt in der Rauchentwöhnung eine große Rolle und wird in engen Zusammenhang mit der Rückfallquote nach einem versuchten Rauchstopp gebracht. Bereits frühere Studien, wie zum Beispiel von Li und Kollegen (2013), versuchten mittels rtfMRT neuronale Aktivitäten in sucht-assoziierten Hirnarealen zu reduzieren, um damit Einfluss auf das Craving und die Rauchentwöhnung zu nehmen.

RtfMRT zählt zu einem der neueren Neurofeedback-Verfahren, das es ermöglicht, neuronale Aktivitäten und ihre Veränderungen in Echtzeit darzustellen und dem Patienten als Neurofeedback zu demonstrieren. Erstmals wurde dieses Verfahren von Cox und Kollegen (1995) vorgestellt. Mittlerweile können durch schnellere Computer mit besserer Leistung die Datenaquirierung, Bildbearbeitung und statistische Modelle so schnell durchgeführt werden, dass eine Analyse in "real-time" möglich ist.

Mittels dieser Methode konnten bereits in verschiedenen Bereichen wie der Schmerztherapie, Schizophrenie, Morbus Parkinson, Zustand nach Schlaganfall, Depression, Tinnitus oder Zwangsstörungen Erfolge verzeichnet werden.

In der vorgelegten Studie sollte untersucht werden, inwieweit das Craving von Rauchern durch drei rtfMRT-Sitzungen, in denen die Probanden erlernen sollten, ihre neuronalen Aktivitäten in ausgewählten Regionen willentlich zu beeinflussen, reduziert werden kann. Zusätzlich nahmen alle Probanden an einem Rauchfrei-Kurs der Tabakambulanz teil.

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 54 (anderweitig gesunde) Raucher teil, von denen (aus unterschiedlichen Gründen) nur 41 in die Auswertung eingehen konnten. Die Probanden wurden randomisiert in eine Real- und in eine Sham-Gruppe (Kontrollgruppe) eingeteilt. In die Auswertung dieser Arbeit wurden nur diejenigen Probanden, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren beziehungsweise ihren Konsum reduziert hatten, eingeschlossen. Den Probanden wurden während der MRT-Sitzungen sowohl neutrale als auch nikotin-assoziierte Bilder gezeigt. Gleichzeitig wurde ihnen ihre neuronale Aktivität in einer umschriebenen Region anhand eines Balkendiagramms präsentiert. Bei den Probanden der Real-Gruppe wurde die neuronale Aktivität aus Hirnregionen mit, in der bisherigen Literatur beschriebenen, Suchtassoziation wie dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und der Inselregion abgebildet. Die Probanden der Sham-Gruppe erhielten ihr Feedback aus einer Region im Parietallappen, die bisher nicht mit der

Tabakabhängigkeit in Verbindung gebracht werden konnten. In den (an jedem Messtag stattfindenden) drei Neurofeedback-Durchgängen wurden die Probanden beider Gruppen angewiesen, ihre neuronalen Aktivitäten während der Präsentation der nikotin-assoziierten Bilder zu reduzieren. Vor den Messungen füllten die Probanden Fragebögen aus, um eine Einschätzung bezüglich ihres Cravings (Questionnaire on smoking urges), ihrer Befindlichkeit (State-Trait Angstinventar, State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar, Beck-Depressions-Inventar, Barratt Impulsivitätsskala, Aggression Questionnaire) sowie der Ausprägung ihrer Tabakabhängigkeit (Fagerström – Test für Nikotinabhängigkeit) zu erlangen. Der Questionnaire on smoking urges wurde nach den Messungen erneut ausgefüllt, um eine Beeinflussung des Cravings durch das Neurofeedback nachweisen zu können.

Die Probanden beider Gruppen konnten mittels rtfMRT erlernen, ihre neuronalen Aktivitäten in den ausgewählten Hirnregionen willentlich zu beeinflussen. Auch wenn zumeist kein signifikanter Unterschied in den neuronalen Reduktionen der Zielregionen bei den Probanden der Real-Gruppe erreicht werden konnte, so konnte dennoch in diesen Hirnarealen in der funktionellen Bildgebung ein Rückgang der neuronalen Aktivität an den ersten beiden Messtagen erkannt werden. Die auch bei der Sham-Gruppe zu beobachtende Reduktion der neuronalen Aktivität im ACC, DLPFC und der Inselregion kann durch Ergebnisse anderer Studien, die eine Korrelation zwischen der Reduktion neuronaler Aktivitäten in sucht-assoziierten Arealen und dem Craving ergaben, erklärt werden. Das Craving konnte bei beiden Gruppen im Verlauf der drei Messtage reduziert werden. Damit konnte bestätigt werden, dass es Rauchern möglich ist, mittels rtfMRT auf ihre neuronalen Aktivitäten Einfluss zu nehmen und ihr Craving, in Kombination mit Psychotherapie, dadurch zu verringern.

Weiterhin ungeklärt bleibt die Frage nach der Anzahl, Dauer und Intervalllänge zwischen den MRT-Sitzungen, um einen maximalen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Auch die Möglichkeit des Transfers der erlernten Fähigkeit im MRT in die Realität muss noch in weiteren Studien näher erforscht werden, da dies eines der wichtigsten Ziele des Neurofeedback-Verfahrens ist. Des Weiteren sollte der Vergleich in der Wirksamkeit mit anderen bisher gängigen Methoden zur Rauchentwöhnung untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

Arnold, L. Eugene; Lofthouse, Nicholas; Hersch, Sarah; Pan, Xueliang; Hurt, Elizabeth; Bates, Bethany et al. (2013): EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. In: *Journal of attention disorders* 17 (5), S. 410–419. DOI: 10.1177/1087054712446173.

Bagarinao, E.; Matsuo, K.; Nakai, T.; Sato, S. (2003): Estimation of general linear model coefficients for real-time application. In: *NeuroImage* 19 (2 Pt 1), S. 422–429.

Bartsch, Gabriele (2014): Jahrbuch Sucht 2014. Daten und Fakten. Pressemitteilung.

Batra, A. (2000): Tabakabhängigkeit und Raucherentwöhnung bei psychiatrischen Patienten. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 68 (2), S. 80–92. DOI: 10.1055/s-2000-11646.

Beauregard, M. (2014): Functional neuroimaging studies of the effects of psychotherapy. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 16 (1), S. 75–81.

BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. (1961): An inventory for measuring depression. In: *Archives of general psychiatry* 4, S. 561–571.

Benkert, O.; Hippus, Hanns (2007): Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 6., vollständig überarbeitete und erw. Aufl. Heidelberg: Springer.

Birbaumer, Niels; Ruiz, Sergio; Sitaram, Ranganatha (2013): Learned regulation of brain metabolism. In: *Trends in cognitive sciences* 17 (6), S. 295–302. DOI: 10.1016/j.tics.2013.04.009.

Bonson, Katherine R.; Grant, Steven J.; Contoreggi, Carlo S.; Links, Jonathan M.; Metcalfe, Janet; Weyl, H. Lloyd et al. (2002): Neural Systems and Cue-Induced Cocaine Craving 26 (3), S. 376–386. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00371-2.

Borkenau, P.; Ostendorf, F. (2008): NEO-Fünf-Faktoren Inventar nach Costa und McCrae (NEO-FFI). Manual. 2., neu normierte und vollständig überarbeitete Auflage. Hg. v. Hogrefe. Göttingen. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/neo-fuenf-faktoren-inventar-nach-costa-und-mc-crae.html>.

Boyle, Peter; Maisonneuve, Patrick (1995): Lung cancer and tobacco smoking. In: *Lung Cancer* 12 (3), S. 167–181. DOI: 10.1016/0169-5002(95)00443-5.

Brody, Arthur L.; Mandelkern, Mark A.; Lee, Grace; Smith, Erlyn; Sadeghi, Mary; Saxena, Sanjaya et al. (2004): Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cor-

tex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. In: *Psychiatry Res* 130 (3), S. 269–281. DOI: 10.1016/j.psychres.2003.12.006.

Brody, Arthur L.; Mandelkern, Mark A.; London, Edythe D.; Childress, Anna Rose; Lee, Grace S.; Bota, Robert G. et al. (2002): Brain metabolic changes during cigarette craving. In: *Archives of general psychiatry* 59 (12), S. 1162–1172.

Brühl, Annette B. (2015): Making sense of real-time functional magnetic resonance imaging (rtfMRI) and rtfMRI neurofeedback. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 18 (6). DOI: 10.1093/ijnp/pyv020.

Buchheim, Anna; Viviani, Roberto; Kessler, Henrik; Kachele, Horst; Cierpka, Manfred; Roth, Gerhard et al. (2012): Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. In: *PloS one* 7 (3), e33745. DOI: 10.1371/journal.pone.0033745.

Bush; Luu; Posner (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. In: *Trends in cognitive sciences* 4 (6), S. 215–222.

Buss, Arnold H.; Perry, Mark (1992): The Aggression Questionnaire. In: *Journal of Personality and Social Psychology* 63 (3), S. 452–459. DOI: 10.1037/0022-3514.63.3.452.

Cahill, Kate; Stead, Lindsay F.; Lancaster, Tim (2012): Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub6.

Canterberry, Melanie; Hanlon, Colleen A.; Hartwell, Karen J.; Li, Xingbao; Owens, Max; Lematty, Todd et al. (2013): Sustained reduction of nicotine craving with real-time neurofeedback: exploring the role of severity of dependence. In: *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 15 (12), S. 2120–2124. DOI: 10.1093/ntr/ntt122.

Caria, Andrea; Sitaram, Ranganatha; Birbaumer, Niels (2012): Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 18 (5), S. 487–501. DOI: 10.1177/1073858411407205.

Caria, Andrea; Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Begliomini, Chiara; Birbaumer, Niels (2010): Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. In: *Biological psychiatry* 68 (5), S. 425–432. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.04.020.

- Caria, Andrea; Veit, Ralf; Sitaram, Ranganatha; Lotze, Martin; Weiskopf, Nikolaus; Grodd, Wolfgang; Birbaumer, Niels (2007): Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. In: *NeuroImage* 35 (3), S. 1238–1246. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.018.
- Cox, R. W.; Jesmanowicz, A.; Hyde, J. S. (1995): Real-time functional magnetic resonance imaging. In: *Magnetic resonance in medicine* 33 (2), S. 230–236.
- Craig, A. D. Bud (2009): How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (1), S. 59–70. DOI: 10.1038/nrn2555.
- deCharms, R. Christopher (2008): Applications of real-time fMRI. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (9), S. 720–729. DOI: 10.1038/nrn2414.
- deCharms, R. Christopher; Christoff, Kalina; Glover, Gary H.; Pauly, John M.; Whitfield, Susan; Gabrieli, John D. E. (2004): Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. In: *NeuroImage* 21 (1), S. 436–443.
- deCharms, R. Christopher; Maeda, Fumiko; Glover, Gary H.; Ludlow, David; Pauly, John M.; Soneji, Deepak et al. (2005): Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (51), S. 18626–18631. DOI: 10.1073/pnas.0505210102.
- Dekker, Marian K. J.; Sitskoorn, Margriet M.; Denissen, Ad J. M.; van Boxtel, Geert J. M. (2014): The time-course of alpha neurofeedback training effects in healthy participants. In: *Biological psychology* 95, S. 70–73. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.11.014.
- Deutsches Krebsforschungszentrum (2009): Aus der Wissenschaft für die Politik. Die Kosten des Rauchens für Gesundheitswesen und Volkswirtschaft in Deutschland. Deutsches Krebsforschungszentrum. Online verfügbar unter http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/Aus_der_Wissenschaft_fuer_die_Politik.html, zuletzt aktualisiert am 01.01.2010, zuletzt geprüft am 05.06.2015.
- Fagerstrom, K. O.; Schneider, N. G. (1989): Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. In: *Journal of behavioral medicine* 12 (2), S. 159–182.
- Feinberg, David A.; Moeller, Steen; Smith, Stephen M.; Auerbach, Edward; Ramanna, Sudhir; Gunther, Matthias et al. (2010): Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging. In: *PloS one* 5 (12), e15710. DOI: 10.1371/journal.pone.0015710.

- Fiore, M. C.; Jorenby, D. E.; Baker, T. B.; Kenford, S. L. (1992): Tobacco dependence and the nicotine patch. Clinical guidelines for effective use. In: *JAMA* 268 (19), S. 2687–2694.
- Garavan, H.; Pankiewicz, J.; Bloom, A.; Cho, J. K.; Sperry, L.; Ross, T. J. et al. (2000): Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. In: *The American journal of psychiatry* 157 (11), S. 1789–1798. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.11.1789.
- George, M. S.; Anton, R. F.; Bloomer, C.; Teneback, C.; Drobles, D. J.; Lorberbaum, J. P. et al. (2001): Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. In: *Archives of general psychiatry* 58 (4), S. 345–352.
- Gonzales, David; Rennard, Stephen I.; Nides, Mitchell; Oncken, Cheryl; Azoulay, Salomon; Billing, Clare B. et al. (2006): Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 296 (1), S. 47–55. DOI: 10.1001/jama.296.1.47.
- GOODMAN, AVIEL (1990): Addiction. Definition and implications. In: *Addiction* 85 (11), S. 1403–1408. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1990.tb01620.x.
- Grant, S.; London, E. D.; Newlin, D. B.; Villemagne, V. L.; Liu, X.; Contoreggi, C. et al. (1996): Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (21), S. 12040–12045.
- Haller, Sven; Birbaumer, Niels; Veit, Ralf (2010): Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. In: *European radiology* 20 (3), S. 696–703. DOI: 10.1007/s00330-009-1595-z.
- Hanlon, Colleen A.; Hartwell, Karen J.; Canterberry, Melanie; Li, Xingbao; Owens, Max; Lematty, Todd et al. (2013): Reduction of cue-induced craving through realtime neurofeedback in nicotine users: the role of region of interest selection and multiple visits. In: *Psychiatry research* 213 (1), S. 79–81. DOI: 10.1016/j.psychresns.2013.03.003.
- Harrison, A. A.; Gasparini, F.; Markou, A. (2002): Nicotine potentiation of brain stimulation reward reversed by DH beta E and SCH 23390, but not by eticlopride, LY 314582 or MPEP in rats. In: *Psychopharmacology* 160 (1), S. 56–66. DOI: 10.1007/s00213-001-0953-6.
- Hartwell, Karen J.; Prisciandaro, James J.; Borckardt, Jeffery; Li, Xingbao; George, Mark S.; Brady, Kathleen T. (2013): Real-time fMRI in the treatment of nicotine dependence: a conceptual review and pilot studies. In: *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 27 (2), S. 501–509. DOI: 10.1037/a0028215.

- Haustein, K. O. (2003): Bupropion: pharmacological and clinical profile in smoking cessation. In: *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 41 (2), S. 56–66.
- Haustein, Knut-Olaf; Groneberg, David (2008): Tabakabhängigkeit. Gesundheitliche Schäden durch das Rauchen ; Ursachen - Folgen - Behandlungsmöglichkeiten - Konsequenzen für Politik und Gesellschaft ; mit 105 Tabellen. 2., neubearb. und erw. Aufl. Berlin: Springer.
- Hoge, R. D.; Atkinson, J.; Gill, B.; Crelier, G. R.; Marrett, S.; Pike, G. B. (1999): Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (16), S. 9403–9408.
- Hu, Xiaoping; Le, Tuong Huu; Parrish, Todd; Erhard, Peter (1995): Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. In: *Magn. Reson. Med.* 34 (2), S. 201–212. DOI: 10.1002/mrm.1910340211.
- Huang, Xiaolan; Huang, Peiyu; Li, Dan; Zhang, Yong; Wang, Tao; Mu, Jun et al. (2014): Early brain changes associated with psychotherapy in major depressive disorder revealed by resting-state fMRI: evidence for the top-down regulation theory. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 94 (3), S. 437–444. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2014.10.011.
- Hughes, J. R.; Stead, L. F.; Lancaster, T. (2007): Antidepressants for smoking cessation. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub3.
- Jamerson, B. (2001): Late-term smoking cessation despite initial failure. An evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. In: *Clinical Therapeutics* 23 (5), S. 744–752. DOI: 10.1016/S0149-2918(01)80023-0.
- Jha, P.; Chaloupka, F. J. (2000): The economics of global tobacco control. In: *BMJ : British Medical Journal* 321 (7257), S. 358–361.
- Johnson, Kevin A.; Hartwell, Karen; Lematty, Todd; Borckardt, Jeffrey; Morgan, Paul S.; Govindarajan, Koushik et al. (2012): Intermittent "real-time" fMRI feedback is superior to continuous presentation for a motor imagery task: a pilot study. In: *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 22 (1), S. 58–66. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00529.x.
- Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010 (2013). Unter Mitarbeit von Peter Kaatsch, Claudia Spix, Stefan Hentschel, Alexander Kata-

linic, Sabine Luttmann, Christa Stegmaier et al. 9. Aufl., neue Ausg. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland).

Kanaka, T. S.; Balasubramaniam, V. (1978): Stereotactic cingulumotomy for drug addiction. In: *Applied neurophysiology* 41 (1-4), S. 86–92.

Kawachi, I.; Troisi, R. J.; Rotnitzky, A. G.; Coakley, E. H.; Colditz, G. A. (1996): Can physical activity minimize weight gain in women after smoking cessation? In: *American journal of public health* 86 (7), S. 999–1004.

Kober, S. E.; Wood, G.; Kurzmann, J.; Friedrich, E. V. C.; Stangl, M.; Wippel, T. et al. (2014): Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback. In: *Biological psychology* 95, S. 21–30. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.05.005.

Kotchoubey, B.; Strehl, U.; Uhlmann, C.; Holzapfel, S.; König, M.; Froscher, W. et al. (2001): Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. In: *Epilepsia* 42 (3), S. 406–416.

Koush, Yury; Rosa, Maria Joao; Robineau, Fabien; Heinen, Klaartje; W Rieger, Sebastian; Weiskopf, Nikolaus et al. (2013): Connectivity-based neurofeedback: dynamic causal modeling for real-time fMRI. In: *NeuroImage* 81, S. 422–430. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.010.

Lampert, T.; Lippe, E. von der; Müters, S. (2013): Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 802–808. DOI: 10.1007/s00103-013-1698-1.

Laux, L.; Glanzmann, P.; Schaffner, P.; Spielberger, C. D. (1981): Das State-Trait-Angstinventar. 1. Auflage. Hg. v. Beltz Test. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/das-state-trait-angstinventar.html>.

Lee, Jang-Han; Lim, Youngsik; Wiederhold, Brenda K.; Graham, Simon J. (2005): A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of cue-induced smoking craving in virtual environments. In: *Applied psychophysiology and biofeedback* 30 (3), S. 195–204. DOI: 10.1007/s10484-005-6377-z.

Li, Xingbao; Hartwell, Karen J.; Borckardt, Jeffery; Prisciandaro, James J.; Saladin, Michael E.; Morgan, Paul S. et al. (2013): Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity

- produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. In: *Addiction biology* 18 (4), S. 739–748. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x.
- Linden, David E. J.; Habes, Isabelle; Johnston, Stephen J.; Linden, Stefanie; Tatineni, Ranjit; Subramanian, Leena et al. (2012): Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. In: *PloS one* 7 (6), e38115. DOI: 10.1371/journal.pone.0038115.
- Linden, M.; Habib, T.; Radojevic, V. (1996): A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. In: *Biofeedback and self-regulation* 21 (1), S. 35–49.
- Mansvelder, H. D.; McGehee, D. S. (2002): Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. In: *Journal of neurobiology* 53 (4), S. 606–617. DOI: 10.1002/neu.10148.
- Marcus, Bess H.; Albrecht, Anna E.; Niaura, Raymond S.; Abrams, David B.; Thompson, Paul D. (1991): Usefulness of physical exercise for maintaining smoking cessation in women. In: *The American Journal of Cardiology* 68 (4), S. 406–407. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90843-A.
- Markou, Athina (2008): Review. Neurobiology of nicotine dependence. In: *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 363 (1507), S. 3159–3168. DOI: 10.1098/rstb.2008.0095.
- Mathiak, K.; Posse, S. (2001): Evaluation of motion and realignment for functional magnetic resonance imaging in real time. In: *Magnetic resonance in medicine* 45 (1), S. 167–171.
- McBride, C. M.; Curry, S. J.; Grothaus, L. C.; Nelson, J. C.; Lando, H.; Pirie, P. L. (1998): Partner smoking status and pregnant smoker's perceptions of support for and likelihood of smoking cessation. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 17 (1), S. 63–69.
- Meisel, Victoria; Servera, Mateu; Garcia-Banda, Gloria; Cardo, Esther; Moreno, Inmaculada (2013): Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: a randomized controlled trial with six-month follow-up. In: *Biological psychology* 94 (1), S. 12–21. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.04.015.
- Miller, E. K. (2000): The prefrontal cortex and cognitive control. In: *Nature reviews. Neuroscience* 1 (1), S. 59–65. DOI: 10.1038/35036228.
- Mills, Edward J.; Wu, Ping; Lockhart, Ian; Wilson, Kumanan; Ebbert, Jon O. (2010): Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systema-

tic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. In: *Tobacco induced diseases* 8, S. 8. DOI: 10.1186/1617-9625-8-8.

Möller, H.-J.; Laux, G.; Kapfhammer, H.-P (2011): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 1: Allgemeine Psychiatrie, Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4., erweiterte und vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Müller, Viktor; Mucha, Ronald F.; Ackermann, Klaus; Pauli, Paul (2001): Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des “Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU-G). In: *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 30 (3), S. 164–171. DOI: 10.1026/0084-5345.30.3.164.

Murray, R. P.; Connett, J. E.; Lauger, G. G.; Voelker, H. T. (1993): Error in smoking measures: effects of intervention on relations of cotinine and carbon monoxide to self-reported smoking. The Lung Health Study Research Group. In: *American journal of public health* 83 (9), S. 1251–1257.

Myrick, Hugh; Anton, Raymond F.; Li, Xingbao; Henderson, Scott; Drobos, David; Voronin, Konstantin; George, Mark S. (2004): Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (2), S. 393–402. DOI: 10.1038/sj.npp.1300295.

Naqvi, Nasir H.; Rudrauf, David; Damasio, Hanna; Bechara, Antoine (2007): Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. In: *Science* 315 (5811), S. 531–534. DOI: 10.1126/science.1135926.

Ninaus, Manuel; Kober, Silvia E.; Witte, Matthias; Koschutnig, Karl; Stangl, Matthias; Neuper, Christa; Wood, Guilherme (2013): Neural substrates of cognitive control under the belief of getting neurofeedback training. In: *Frontiers in human neuroscience* 7, S. 914. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00914.

O'Connor, P. J.; Youngstedt, S. D. (1995): Influence of exercise on human sleep. In: *Exercise and sport sciences reviews* 23, S. 105–134.

Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R.; Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (24), S. 9868–9872.

Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113.

- Palmer, K. J.; Buckley, M. M.; Faulds, D. (1992): Transdermal Nicotine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. In: *Drugs* 44 (3), S. 498–529.
- Panel, Tobacco Use and Dependence Guideline (2008): Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update: US Department of Health and Human Services.
- Pascual-Leone, Alvaro; Freitas, Catarina; Oberman, Lindsay; Horvath, Jared C.; Halko, Mark; Eldaief, Mark et al. (2011): Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. In: *Brain topography* 24 (3-4), S. 302–315. DOI: 10.1007/s10548-011-0196-8.
- Pate, R. R.; Pratt, M.; Blair, S. N.; Haskell, W. L.; Macera, C. A.; Bouchard, C. et al. (1995): Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. In: *JAMA* 273 (5), S. 402–407.
- Patel, Dilip R.; Feucht, Cynthia; Reid, Lesley; Patel, Neil D. (2010): Pharmacologic agents for smoking cessation: a clinical review. In: *Clinical pharmacology : advances and applications* 2, S. 17–29. DOI: 10.2147/CPAA.S8788.
- Patton, J. H.; Stanford, M. S.; Barratt, E. S. (1995): Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. In: *Journal of clinical psychology* 51 (6), S. 768–774.
- Paus, T. (2001): Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. In: *Nature reviews. Neuroscience* 2 (6), S. 417–424. DOI: 10.1038/35077500.
- Preskorn, Sheldon H.; Othmer, Sieglinde C. (1984): Evaluation of Bupropion Hydrochloride. The First of a New Class of Atypical Antidepressants. In: *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 4 (1), S. 20–32. DOI: 10.1002/j.1875-9114.1984.tb03306.x.
- Prochaska, James O.; DiClemente, Carlo C. (1983): Stages and processes of self-change of smoking. Toward an integrative model of change. In: *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 51 (3), S. 390–395. DOI: 10.1037//0022-006X.51.3.390.
- Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010.
- Roberts, Vaughan; Maddison, Ralph; Simpson, Caroline; Bullen, Chris; Prapavessis, Harry (2012): The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect, and smoking behaviour: systematic review update and meta-analysis. In: *Psychopharmacology* 222 (1), S. 1–15. DOI: 10.1007/s00213-012-2731-z.

- Rota, Giuseppina; Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Erb, Michael; Weiskopf, Nikolaus; Dogil, Grzegorz; Birbaumer, Niels (2009): Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. In: *Human brain mapping* 30 (5), S. 1605–1614. DOI: 10.1002/hbm.20621.
- Ruff, L. K.; Volmer, T.; Nowak, D.; Meyer, A. (2000): The economic impact of smoking in Germany. In: *Eur Respir J* 16 (3), S. 385. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003385.x.
- Ruiz, Sergio; Lee, Sangkyun; Soekadar, Surjo R.; Caria, Andrea; Veit, Ralf; Kircher, Tilo et al. (2013): Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. In: *Human brain mapping* 34 (1), S. 200–212. DOI: 10.1002/hbm.21427.
- Saffer, H.; Chaloupka, F. (2000): The effect of tobacco advertising bans on tobacco consumption. In: *Journal of health economics* 19 (6), S. 1117–1137.
- Scheinost, Dustin; Stoica, Teodora; Wasylink, Suzanne; Gruner, Patricia; Saksa, John; Pittenger, Christopher; Hampson, Michelle (2014): Resting state functional connectivity predicts neurofeedback response. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 8, S. 338. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00338.
- Schenck, John F. (2000): Safety of Strong, Static Magnetic Fields. In: *J. Magn. Reson. Imaging* 12 (1), S. 2–19. DOI: 10.1002/1522-2586(200007)12:1<2::AID-JMRI2>3.0.CO;2-V.
- Schmidt, K-H.; Metzler, P. (1992): Wortschatztest (WST). Hg. v. Beltz Test. Weinheim. Online verfügbar unter <https://www.unifr.ch/ztd/HTS/infest/WEB-Informationssystem/de/4de001/d92d7208f51111d380fc005004431da2/hb.htm>.
- Schneider, N. G.; Olmstead, R.; Nilsson, F.; Mody, F. V.; Franzon, M.; Doan, K. (1996): Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. In: *Addiction (Abingdon, England)* 91 (9), S. 1293–1306.
- Schwenkmezger, P.; Hodapp, V.; Spielberger, C. D. (1992): Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar STAXI. Hg. v. Huber. Bern.
- Shellock, Frank G.; Crues, John V. (2004): MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. In: *Radiology* 232 (3), S. 635–652. DOI: 10.1148/radiol.2323030830.
- Shiffman, S.; West, R.; Gilbert, D. (2004): Recommendation for the assessment of tobacco craving and withdrawal in smoking cessation trials. In: *Nicotine & tobacco research : official*

journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco 6 (4), S. 599–614. DOI: 10.1080/14622200410001734067.

Shiffman, Saul M.; Jarvik, Murray E. (1976): Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. In: *Psychopharmacology* 50 (1), S. 35–39. DOI: 10.1007/BF00634151.

Silagy, C.; Lancaster, T.; Stead, L.; Mant, D.; Fowler, G. (2004): Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub2.

Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Stevens, Birte; Caria, Andrea; Gerloff, Christian; Birbaumer, Niels; Hummel, Friedhelm (2012): Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 26 (3), S. 256–265. DOI: 10.1177/1545968311418345.

Skinner, B. F. (1984): The evolution of behavior. In: *J Exp Anal Behav* 41 (2), S. 217–221. DOI: 10.1901/jeab.1984.41-217.

Smolka, Michael N.; Buhler, Mira; Klein, Sabine; Zimmermann, Ulrich; Mann, Karl; Heinz, Andreas; Braus, Dieter F. (2006): Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. In: *Psychopharmacology* 184 (3-4), S. 577–588. DOI: 10.1007/s00213-005-0080-x.

Spector, R.; Goldberg, M. J. (1982): Active transport of nicotine by the isolated choroid plexus in vitro. In: *Journal of neurochemistry* 38 (2), S. 594–596.

Stead, L. F.; Lancaster, T. (2005): Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD001007. DOI: 10.1002/14651858.CD001007.pub2.

Stead, L. F.; Perera, R.; Bullen, C.; Mant, D.; Lancaster, T. (2008): Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub3.

Stead, Lindsay F.; Perera, Rafael; Bullen, Chris; Mant, David; Hartmann-Boyce, Jamie; Cahill, Kate; Lancaster, Tim (2012): Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 11, CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.

Strehl, Ute; Birkle, Sarah M.; Worz, Sonja; Kotchoubey, Boris (2014): Sustained reduction of seizures in patients with intractable epilepsy after self-regulation training of slow cortical po-

tentials - 10 years after. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 604. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00604.

Strotzer, Michael (2009): One century of brain mapping using Brodmann areas. In: *Klinische Neuroradiologie* 19 (3), S. 179–186. DOI: 10.1007/s00062-009-9002-3.

Subramanian, Leena; Hindle, John V.; Johnston, Stephen; Roberts, Mark V.; Husain, Masud; Goebel, Rainer; Linden, David (2011): Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (45), S. 16309–16317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3498-11.2011.

Sullivan, Patrick; Kendler, Kenneth (1999): The genetic epidemiology of smoking. In: *Nicotine & Tobacco Res.* 1 (1), S. 51–57. DOI: 10.1080/14622299050011811.

Sulzer, J.; Haller, S.; Scharnowski, F.; Weiskopf, N.; Birbaumer, N.; Blefari, M. L. et al. (2013a): Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. In: *NeuroImage* 76, S. 386–399. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.033.

Sulzer, James; Sitaram, Ranganatha; Blefari, Maria Laura; Kollias, Spyros; Birbaumer, Niels; Stephan, Klaas Enno et al. (2013b): Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain. In: *NeuroImage* 83, S. 817–825. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.115.

Svensson, C. K. (1987): Clinical pharmacokinetics of nicotine. In: *Journal of Ethnopharmacology* 20 (3), S. 298. DOI: 10.1016/0378-8741(87)90069-9.

Takada-Takatori, Yuki; Kume, Toshiaki; Izumi, Yasuhiko; Ohgi, Yuta; Niidome, Tetsuhiro; Fujii, Takeshi et al. (2009): Roles of Nicotinic Receptors in Acetylcholinesterase Inhibitor-Induced Neuroprotection and Nicotinic Receptor Up-Regulation. In: *Biol. Pharm. Bull.* 32 (3), S. 318–324. DOI: 10.1248/bpb.32.318.

Talairach, J.; Tournoux, Pierre (1988): Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. Stuttgart, New York, New York: G. Thieme; Thieme Medical Publishers.

Tapert, Susan F.; Brown, Gregory G.; Baratta, Michael V.; Brown, Sandra A. (2004): fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. In: *Addictive behaviors* 29 (1), S. 33–50.

Tiffany, S. T.; Drobes, D. J. (1991): The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. In: *British journal of addiction* 86 (11), S. 1467–1476.

Tölle, Rainer; Buchkremer, Gerhard (1989): Zigarettenrauchen. Epidemiologie, Psychologie, Pharmakologie und Therapie. Zweite, neubearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-74044-2>.

Tölle, Rainer; Windgassen, Klaus (2014): Psychiatrie. Einschließlich Psychotherapie. Unter Mitarbeit von Reinhart Lempp und Reinmar DuBois. 17., überarbeitete und ergänzte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).

Trepel, Martin (2015): Neuroanatomie. Struktur und Funktion - mit StudentConsult-Zugang. 6. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier.

Tutka, Piotr; Mosiewicz, Jerzy; Wielosz, Marian (2005): Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. In: *Pharmacol Rep* 57 (2), S. 143–153.

Velicer, W. F.; Fava, J. L.; Prochaska, J. O.; Abrams, D. B.; Emmons, K. M.; Pierce, J. P. (1995): Distribution of smokers by stage in three representative samples. In: *Preventive medicine* 24 (4), S. 401–411. DOI: 10.1006/pmed.1995.1065.

Wallstrom, Mats; Sand, Lars; Nilsson, Fredrik; Hirsch, Jan-M (1999): The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. In: *Addiction* 94 (3), S. 417–423. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1999.94341711.x.

Wang, Gene-Jack; Volkow, Nora D.; Fowler, Joanna S.; Cervany, Paula; Hitzemann, Robert J.; Pappas, Naomi R. et al. (1999): Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. In: *Life sciences* 64 (9), S. 775–784. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00619-5.

Weishaupt, Dominik; Köchli, Victor D.; Marincek, Borut; Fröhlich, J. M. (2014): Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen. 7., überarb. und erg. Aufl. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>.

Weiskopf, Nikolaus; Klose, Uwe; Birbaumer, Niels; Mathiak, Klaus (2005): Single-shot compensation of image distortions and BOLD contrast optimization using multi-echo EPI for real-time fMRI. In: *NeuroImage* 24 (4), S. 1068–1079. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.012.

Weiskopf, Nikolaus; Sitaram, Ranganatha; Josephs, Oliver; Veit, Ralf; Scharnowski, Frank; Goebel, Rainer et al. (2007): Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and

applications. In: *Magnetic resonance imaging* 25 (6), S. 989–1003. DOI: 10.1016/j.mri.2007.02.007.

Weissfeld, J. L.; Holloway, J. L. (1991): Treatment for cigarette smoking in a Department of Veterans Affairs outpatient clinic. In: *Archives of internal medicine* 151 (5), S. 973–977.

Wenig, J. R.; Erfurt, L.; Kroger, C. B.; Nowak, D. (2013): Smoking cessation in groups--who benefits in the long term? In: *Health education research* 28 (5), S. 869–878. DOI: 10.1093/her/cyt086.

Wood, Jacqueline N.; Grafman, Jordan (2003): Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. In: *Nature reviews. Neuroscience* 4 (2), S. 139–147. DOI: 10.1038/nrn1033.

Woollorton, E. (2002): Bupropion (Zyban, Wellbutrin SR): reports of deaths, seizures, serum sickness. In: *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 166 (1), S. 68.

World Health Organization (2008): WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2008. The MPOWER package.

World Health Organization (2013): WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2013. Enforcing bans on tobacco advertising promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization.

Yamazaki, H.; Inoue, K.; Hashimoto, M.; Shimada, T. (1999): Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. In: *Archives of toxicology* 73 (2), S. 65–70.

Zhu, X. H.; Kim, S. G.; Andersen, P.; Ogawa, S.; Ugurbil, K.; Chen, W. (1998): Simultaneous oxygenation and perfusion imaging study of functional activity in primary visual cortex at different visual stimulation frequency: quantitative correlation between BOLD and CBF changes. In: *Magnetic resonance in medicine* 40 (5), S. 703–711.

8 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: Darstellung der Interaktion von Acetylcholin, Glutamat, GABA und Dopamin an Nervenzellen der Area tegmentalis ventralis (Angelehnt an Markou 2008)..... | 13 |
| Abb. 2: Schemazeichnung zum rtfMRT-Regelkreis: Die neuronale Aktivität wird mittels MRT erhoben, die funktionellen Daten werden simultan ausgewertet und als Feedback an den Probanden zurückgeleitet. | 25 |
| Abb. 3: Übersicht der bei den Real-Probanden ausgewählten ROIs am ersten Messtag | 39 |
| Abb. 4: Übersicht der bei den Real-Probanden ausgewählten ROIs am zweiten Messtag | 39 |
| Abb. 5: Übersicht der bei den Real-Probanden ausgewählten ROIs am dritten Messtag | 40 |
| Abb. 6: Übersicht der bei den Sham-Probanden ausgewählten ROIs am ersten Messtag | 40 |
| Abb. 7: Übersicht der bei den Sham-Probanden ausgewählten ROIs am zweiten Messtag | 40 |
| Abb. 8: Übersicht der bei den Sham-Probanden ausgewählten ROIs am dritten Messtag | 41 |
| Abb. 9: Schematische Darstellung der Bilderabfolge | 41 |
| Abb. 10: Beispiel für ein neutrales Bild mit Neurofeedback-Balken | 42 |
| Abb. 11: Beispiel für ein nikotinassoziertes Bild mit Neurofeedback-Balken | 42 |
| Abb. 12: Versuchsaufbau im MRT | 43 |
| Abb. 13: Rückmeldung der neuronalen Aktivität mit Hilfe einer Thermometer-Grafik | 44 |
| Abb. 14: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am ersten Messtag. | 57 |
| Abb. 15: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am ersten Messtag. | 58 |
| Abb. 16: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am ersten Messtag. | 59 |
| Abb. 17: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am ersten Messtag. | 60 |

| | |
|---|----|
| Abb. 18: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am zweiten Messtag. | 61 |
| Abb. 19: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am zweiten Messtag. | 62 |
| Abb. 20: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am zweiten Messtag. | 63 |
| Abb. 21: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am zweiten Messtag. | 64 |
| Abb. 22: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am dritten Messtag. | 65 |
| Abb. 23: Relative Anzahl positiv aktivierter Voxel im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am dritten Messtag. | 66 |
| Abb. 24: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge aller Probanden am dritten Messtag. | 67 |
| Abb. 25: Relative Anzahl der Deaktivierungen im Verlauf der drei Neurofeedback-Durchgänge der Real- und der Sham-Gruppe am dritten Messtag. | 68 |
| Abb. 26: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 3,97, $p < 0,000073$, Talairach-Koordinaten xyz: 0 0 0. | 69 |
| Abb. 27: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. $q(\text{FDR}) < 0,001$, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 4,07, $p < 0,000048$, Talairach-Koordinaten xyz: 0 11 14. | 70 |
| Abb. 28: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. | |

| | |
|---|----|
| q(FDR)<0,001, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 3,96, p<0,000074, Talairach-Koordinaten xyz: 0 -31 13..... | 72 |
| Abb. 29: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. q(FDR)<0,001, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 3,91, p<0,000091, Talairach-Koordinaten xyz: 0 -17 12..... | 73 |
| Abb. 30: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. q(FDR)<0,001, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8 - 4,03, p<0,000056, Talairach-Koordinaten xyz: 1 0 14. | 74 |
| Abb. 31: Ergebnisse des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten. q(FDR)<0,001, cluster threshold: 20 voxel, T-Wert: -8-4,16, p<0,000032, Talairach-Koordinaten xyz: 24 2 11. | 76 |

9 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1: Risikoerhöhung verschiedener Erkrankungen durch das Rauchen (Ruff et al. 2000) ... | 8 |
| Tab. 2: Stichprobenbeschreibung, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung..... | 34 |
| Tab. 3: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im State-Trait Angstinventar | 47 |
| Tab. 4: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im State-Trait- Ärgerausdrucks-Inventar | 48 |
| Tab. 5: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) in der Barratt Impulsivitätsskala..... | 49 |
| Tab. 6: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Beck- Depression-Inventar | 50 |
| Tab. 7: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Aggression Questionnaire | 51 |
| Tab. 8: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Questionnaire on smoking urges | 52 |
| Tab. 9: Vergleich der Differenzen der Mittelwerte (MW-Diff) der QSU-Werte vor und nach den MRT-Messungen und im Verlauf. SD = Standardabweichung..... | 53 |
| Tab. 10: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im NEO-FFI. | 54 |
| Tab. 11: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) im Wortschatztest | 55 |
| Tab. 12: CO-Messwerte in ppm, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung..... | 56 |
| Tab. 13: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am ersten Messtag bei der Betrachtung der positiv aktivierten Voxel. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden..... | 57 |
| Tab. 14: Vergleich der Mittelwerte der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel der ausgewählten ROIs am ersten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden | 58 |

| | |
|--|----|
| Tab. 15: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am ersten Messtag bei der Betrachtung der Deaktivierungen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden..... | 59 |
| Tab. 16: Vergleich der relativen Anzahl der Deaktivierungen der ausgewählten ROIs am ersten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden | 60 |
| Tab. 17: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am zweiten Messtag bei der Betrachtung der positiv aktivierten Voxel. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden | 61 |
| Tab. 18: Vergleich der Mittelwerte der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel der ausgewählten ROIs am zweiten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden | 62 |
| Tab. 19: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am zweiten Messtag bei der Betrachtung der Deaktivierungen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden..... | 63 |
| Tab. 20: Vergleich der relativen Anzahl der Deaktivierungen der ausgewählten ROIs am zweiten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden | 64 |
| Tab. 21: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am dritten Messtag bei der Betrachtung der positiv aktivierten Voxel. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden..... | 65 |
| Tab. 22: Vergleich der Mittelwerte der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel der ausgewählten ROIs am dritten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden | 66 |
| Tab. 23: Deskriptive Statistiken zum linearen Modell am dritten Messtag bei der Betrachtung der Deaktivierungen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden..... | 67 |
| Tab. 24: Vergleich der relativen Anzahl der Deaktivierungen der ausgewählten ROIs am dritten Messtag für die Real- und die Sham-Gruppe. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Probanden | 68 |

| | |
|--|----|
| Tab. 25: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,97, $p < 0,000073$). | 69 |
| Tab. 26: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,97, $p < 0,000073$). | 70 |
| Tab. 27: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,07, $p < 0,000048$). | 71 |
| Tab. 28: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,07, $p < 0,000048$). | 71 |
| Tab. 29: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,96, $p < 0,000074$). | 72 |
| Tab. 30: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Real-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,96, $p < 0,000074$). | 72 |

| | |
|--|----|
| Tab. 31: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,91, $p < 0,000091$). | 73 |
| Tab. 32: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils ersten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-3,91, $p < 0,000091$). | 74 |
| Tab. 33: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,03, $p < 0,000056$). | 75 |
| Tab. 34: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils zweiten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,03, $p < 0,000056$). | 75 |
| Tab. 35: Ergebnisse (Aktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,16, $p < 0,000032$). | 76 |
| Tab. 36: Ergebnisse (Deaktivierungen) des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback des jeweils dritten Messtags der Probanden der Sham-Gruppe, die nach sechs Monaten weiterhin rauchfrei waren oder den Zigarettenkonsum reduzieren konnten (Nikotinassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder, fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,001$, T-Wert: -8-4,16, $p < 0,000032$). | 76 |

| | |
|--|----|
| Tab. 37: Korrelation der Ergebnisse des STAI X1 und X2 zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient..... | 77 |
| Tab. 38: Korrelation der CO-Werte zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient..... | 77 |
| Tab. 39: Korrelation der Ergebnisse des STAIXI zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient | 78 |
| Tab. 40: Korrelation der Ergebnisse des QSU zur neuronalen Aktivität in den Zielregionen. Kor: Korrelationskoeffizient | 78 |

10 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|-------------------------------------|
| ACC | Anteriorer cingulärer Cortex |
| AQ | Aggression Questionnaire |
| BA | Brodmann Areal |
| BDI | Beck-Depressions-Inventar |
| BIS | Barratt Impulsivitätsskala |
| DLPFC | Dorsolateraler präfrontaler Cortex |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| GLM | Allgemeines lineares Modell |
| Kor | Korrelationskoeffizient |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| NEO-FFI | NEO-Fünf-Faktoren-Inventar |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographen |
| QSU | Questionnaire on smoking urges |
| ROI | Region of interest |
| SD | Standardabweichung |
| STAI X1 | State-Trait-Angstinventar |
| STAXI | State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar |
| VOI | Voxel of interest |
| VTC | Volume time course |
| WHO | World Health Organization |

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med O. Pogarell danke ich für die Überlassung dieses Themas.

Frau PD Dr. Dipl.-Psych. S. Karch danke ich für ihre außerordentliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Herrn Dr. med M. Paolini danke ich für seine Hilfestellungen im MRT sowie bei der Auswertung und Interpretation der Daten.

Auch möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München danken, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Mein besonderer Dank gilt auch den anderen Doktoranden, ohne deren Unterstützung die Messungen im MRT nicht möglich gewesen wären und den Probanden, die durch ihre Teilnahme das Zustandekommen dieser Studie erst ermöglicht haben.

Mein Dank gehört auch den Mitarbeitern der Tabakambulanz für ihre gute Zusammenarbeit in der Betreuung der Probanden.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie sowie meinem Freund bedanken, die mich durch die Höhen und Tiefen des Studiums sowie dieser Promotion begleitet und unterstützt haben.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema "Veränderung von Craving-assoziierten neuronalen Reaktionen durch die Ergänzung von psychotherapeutischen Interventionen mit fMRT-basiertem Neurofeedback bei Tabakabhängigkeit" selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 17.10.2019

Ort, Datum

Hannah Jeanty

Unterschrift Doktorandin

- 122



CAMPUS INNENSTADT
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE



FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung :

Untersuchungsdatum:

Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

● Geburtsdatum: _____

● Geschlecht ☐ m ☐ w

● Muttersprache: _____

● Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Studienjahre: _____

● Höchster Schulabschluß:
☐ Abitur / Fachabitur
☐ Realschule / Mittlere Reife
☐ Volks- / Hauptschule
☐ Sonderschule
☐ kein Schulabschluß
☐ in der Schule: _____

● Berufsausbildung:
☐ Hochschule / Fachhochschule
☐ Meister / Fachschule
☐ Lehre / Ausbildung
☐ keine formale Berufsausbildung
☐ in der Ausbildung
☐ im Studium

Berufsbezeichnung: _____

● Augenblickliche Tätigkeit: _____

● Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:

☐

☐

☐

☐

Vater:

☐

Hochschule / Fachhochschule

☐ Meister / Fachschule

☐ Lehre / Ausbildung

☐ keine formale

Berufsausbildung

Berufsbezeichnung der Mutter: _____

Berufsbezeichnung des Vaters: _____

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski,
Pflegedirektor: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 813 536 017

| |
|---------------------------|
| Medizinische Daten |
|---------------------------|

● Hörbehinderungen / Hörgerät ☐ nein ☐ ja

● Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?

☐ Schädel-Hirn-Traumata: ☐ nein
☐ ja Datum: _____

☐ offen _____

☐ gedeckt (commotio, contusio) _____

☐ Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: _____

☐ Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: _____

☐ Akute cerebrale Insulte: _____

☐ Migräne mit neurol Symp. _____

☐ Epilepsien: _____

☐ Intracranielle Tumore: _____

☐ Andere: _____

● Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?

● Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)

☐ Psychiatrische

☐ Schizophrenie: _____

☐ Affektive Störung: _____

☐ schwere depressive Episoden: _____

☐ schwere manische Episoden: _____

☐ Substanzmissbrauch / abhängigkeit: _____

☐ Andere: _____

☐ Neurologische: _____

Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

| Was ? | Tagesdosis | Seit [Datum] |
|-------|------------|--------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

- Tabak

| | Was ? | Stück / Tag |
|------------------|-------|-------------|
| Heute | | |
| Letzte 7 Tage | | |

- Alkohol

| | Was ? | An wie vielen Tagen ? | Trinkeinheiten / Tag |
|------------------|-------|-----------------------|----------------------|
| Heute | | | |
| Letzte 7 Tage | | | |

- Sonstige Drogen während der letzten drei Monate: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja:

| | Was ? | Häufigkeit |
|--------------------|-------|------------|
| Letzte 3 Monate | | |
| Letzte 7 Tage | | |
| Heute | | |

Fragebogen zum Rauchverhalten und Gesundheitszustand

Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

- ☐ innerhalb von 5 Minuten
- ☐ innerhalb von 6 bis 30 Minuten
- ☐ innerhalb von 30 bis 60 Minuten
- ☐ es dauert länger als 60 Minuten

Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. in der Kirche, in der Bibliothek, im Kino usw.) das Rauchen sein zu lassen?

- ☐ nein
- ☐ ja

Auf welche Zigarette würden sie nicht verzichten wollen?

- ☐ die erste am Morgen
- ☐ andere

Wie viele Zigaretten rauchen sie durchschnittlich pro Tag?

- ☐ 0 bis 10
- ☐ 11 bis 20
- ☐ 21 bis 30
- ☐ mehr als 30

Rauchen sie in den ersten Stunden nach dem Erwachen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?

- ☐ nein
- ☐ ja

Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?

- ☐ nein
- ☐ ja

Allgemeine Fragen

Bitte denken Sie jetzt nur an die letzten 30 Tage. An wie vielen dieser Tage haben Sie geraucht? An _____ Tagen

An so einem Tag, an dem Sie rauchen, wie viele Zigaretten rauchen Sie da? _____ Zigaretten

Wie alt waren Sie, als Sie begonnen haben regelmäßig zu rauchen? _____ Alter

Was ist der längste Zeitraum in dem Sie ohne große Unterbrechung geraucht haben? _____ Tage/Wochen/Monate/Jahre

Seit wie viel Jahren rauchen Sie? _____ Jahre

Welche Marke bevorzugen Sie? _____

Haben Sie die Marke schon einmal gewechselt, wenn ja welche Marken haben sie vorher geraucht?

Entzugssymptomatik

Wenn Sie nicht rauchten bzw. das Rauchen (Konsum von Tabak) einstellen, einschränken oder nur aufgeben wollten, welche der Beschwerden hatten Sie da?

- ☐ heftiges Verlangen nach Tabak
- ☐ leicht reizbar und leicht zu verärgern
- ☐ Nervosität
- ☐ Ruhelosigkeit
- ☐ Konzentrationsprobleme
- ☐ langsamer Herzschlag
- ☐ Appetit- oder Gewichtszunahme
- ☐ Niedergeschlagenheit, Traurigkeit
- ☐ Schlaflosigkeit
- ☐ Ängstlichkeit
- ☐ Pusteln oder Geschwüre im Mund
- ☐ Schwäche oder Unbehagen
- ☐ verstärkter Husten

Wie lange hielten dann diese Beschwerden nach dem Aufhören/Einschränken längstens an?
_____Tage

Haben Sie schon einmal, um derartige Beschwerden zu vermeiden, wieder mit dem Rauchen (Konsum von Tabak) angefangen?

- ☐ ja
- ☐ nein

Und wie sehr haben diese Beschwerden Sie belastet oder in Ihr normales Leben eingegriffen?

- ☐ gar nicht
- ☐ etwas
- ☐ deutlich
- ☐ sehr

Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚gar nicht wichtig‘ und 10 ‚sehr wichtig‘ bedeutet, wie wichtig wäre es für Sie mit dem Rauchen aufzuhören?

| | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| gar nicht | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sehr |
| wichtig | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | wichtig |

Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚gar nicht zuversichtlich‘ und 10 ‚sehr zuversichtlich‘ bedeutet, wie zuversichtlich sind Sie mit dem Rauchen aufhören zu können?

| | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| gar nicht | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sehr |
| zuversichtlich | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | zuversichtlich |

Welche der folgenden Aussagen trifft am ehesten auf sie zu?

- ☐ Ich habe derzeit nicht vor mit dem Rauchen aufzuhören
- ☐ Ich habe vor, in den nächsten 6 Monaten mit dem Rauchen aufzuhören
- ☐ Ich habe vor, in den nächsten 30 Tagen mit dem Rauchen aufzuhören
- ☐ Ich rauche seit weniger als 6 Monaten nicht mehr
- ☐ Ich rauche seit über 6 Monaten nicht mehr

Wie oft waren Sie in den letzten 12 Monaten bei folgenden Ärzten oder Einrichtungen?

_____ mal beim Allgemeinarzt/Praktischer Arzt

_____ mal beim Facharzt

_____ mal beim Psychiater/Neurologen

_____ mal beim Psychotherapeuten

_____ Tage stationär im Krankenhaus

Mit welcher Diagnose? _____

Fragebogen post-Test

Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚gar nicht wichtig‘ und 10 ‚sehr wichtig‘ bedeutet, wie wichtig wäre es für Sie mit dem Rauchen aufzuhören?

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| gar nicht wichtig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sehr wichtig |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |

Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚gar nicht zuversichtlich‘ und 10 ‚sehr zuversichtlich‘ bedeutet, wie zuversichtlich sind Sie mit dem Rauchen aufhören zu können?

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| gar nicht zuversichtlich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sehr zuversichtlich |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |

Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚gar nicht‘ und 10 ‚sehr stark‘ bedeutet, haben diese Bilder Sie angeregt über das Rauchen nachzudenken?

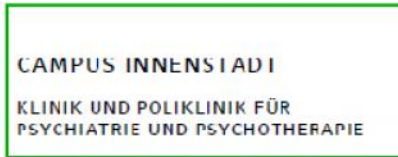
| | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| gar nicht | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sehr stark |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |

Sie haben soeben einige sogenannte „Schockbilder“ über das Rauchen gesehen. Es ist geplant diese in Zukunft auf jeder Zigarettenschachtel abzudrucken. Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚stimme gar nicht zu‘ und 10 ‚stimme vollständig zu‘ bedeutet, wie sehr stimmen Sie dieser Maßnahme zu?

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| stimme gar nicht zu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | stimme vollständig zu |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |

Welche der folgenden Aussagen trifft am ehesten auf sie zu?

- ☐ Ich habe derzeit nicht vor mit dem Rauchen aufzuhören
- ☐ Ich habe vor, in den nächsten 6 Monaten mit dem Rauchen aufzuhören
- ☐ Ich habe vor, in den nächsten 30 Tagen mit dem Rauchen aufzuhören
- ☐ Ich rauche seit weniger als 6 Monaten nicht mehr
- ☐ Ich rauche seit über 6 Monaten nicht mehr



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7 – D - 80336 München

PD Dr. Susanne Karch, Dipl.-Psych.
Abteilung für Klinische Neuropsychologie und
Funktionelle Bildgebung

Telefon +49 (0)89 / 5160 - 5782
Telefax +49 (0)89 / 5160 - 5542
Susanne.Karch@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de
Telefon +49 (0)89 / 5160 – 0 (Vermittlung)

Postanschrift:
Nußbaumstraße 7
D – 80336 München

München, 21.01.2013

Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

Neurobiologie von Emotionen und Craving bei Rauchern: Einfluss der Therapie und Modulation der neurobiologischen Reaktionen mit Hilfe von real-time fMRT

Verantwortlicher Studienleiter:

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch¹

weitere Studienleiter:

PD Dr. Oliver Pogarell¹

Dr. Tobias Rütger¹

Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keiser^{1,2}

Andrea Linhardt¹

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Nußbaumstr. 7, 80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-5541

Fax: +49/(0)89/5160-5542

² Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Ziemsenstr. 1, D-80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-3001

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Burkhard Gölke (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski,
Pflegedirektor: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)

Institutionskennzeichen: 260 914050. Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 813 536 017

Untersuchungsleiter:

Name, Vorname:

Funktion:

Studienteilnehmer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie *„Neurobiologie von Emotionen und Craving bei Rauchern: Einfluss der Therapie und Modulation der neurobiologischen Reaktionen mit Hilfe von real-time fMRT“* vorstellen.

Im Folgenden werden Sie über den Hintergrund der Untersuchung, die verwendete Untersuchungsmethode (funktionelle MRT), den Ablauf der Untersuchung und die Aufgaben und die Auswirkungen der Untersuchungen auf Ihre Gesundheit informiert.

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Präsentation von Bildern, welche mit dem Rauchen in Zusammenhang gebracht werden können (z.B. brennende Zigarette) bei Rauchern zu veränderte Reaktionen im Gehirn führen im Vergleich zu Nichtrauchern.

Daneben soll untersucht werden, ob bzw. wie die Reaktionen im Gehirn durch eine bewusste Einflussnahme moduliert werden können. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass man selbst Einfluss nehmen kann auf die eigene Hirntätigkeit mit Hilfe sogenannter „Neurofeedback-Verfahren“. Die Idee dabei ist, dass man den Teilnehmern an einer Studie eine Rückmeldung gibt über die Aktivität (also das Ausmaß der Durchblutung) in bestimmten Hirnregionen. Die Aufgabe der Teilnehmer an der Studie ist es zu lernen, wie sie diese Aktivität im Gehirn selbst bewusst beeinflussen können. Möglich ist das, indem die Probanden verschiedenen Strategien ausprobieren (z.B. Rechnen, an etwas positives Denken, Zählen) und erfahren, wie sich dadurch die Aktivität in der entsprechenden Hirnregion dabei verändert. Ziel ist es, diese Strategien in der Studie bewusst einzusetzen und die Reaktionen im Gehirn damit gezielt zu beeinflussen. Dieser Ansatz wird bereits erfolgreich therapeutisch genutzt z.B. bei der Behandlung von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, wie sich der rauch-frei Kurs auf die Reaktionen im Gehirn auswirkt. Daneben soll ermittelt werden, ob bzw. in welcher Weise sich die Reaktionen im Gehirn mit Hilfe eines Trainings verändern lassen. Zudem soll überprüft werden, ob eine Veränderung von Aktivität im Gehirn Einfluss hat auf das Erleben bei der Präsentation von Bildern, welche mit dem Konsum von Nikotin in Zusammenhang stehen.

Erwartet wird, dass die Veränderungen im Gehirn bei Rauchern/Raucherinnen zu Beginn des Kurses stärker ausgeprägt sind als am Ende des Kurses. Daneben ist die Annahme, dass die Reaktionen durch die bewusste Beeinflussung der Aktivität in bestimmten Hirnregionen weiter reduziert werden können.

2. Die verwendete Untersuchungsmethoden

2.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist ein relativ junges Verfahren, das seit ca. 22 Jahren hauptsächlich in der Forschung eingesetzt wird. Mit Hilfe von diesem Verfahren ist es möglich geworden ohne Verabreichung radioaktiven Materials oder sonstiger Kontrastmittel die Durchblutung im Gehirn zu messen und somit indirekt die Hirnaktivität zu ermitteln. Dies wird möglich durch den Aufbau starker Magnetfelder, die besonders sensibel auf den Blutfluss im Gehirn reagieren. Die Untersuchungsmethode ist nach heutigen Erkenntnissen nebenwirkungsfrei und risikoarm.

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der Methode sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lauten Fernseher) sowie die Enge des Geräts, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann. Um die Geräusche des MRTs zu dämpfen, erhalten Sie im MRT Kopfhörer.

Die Untersuchung ersetzt keine diagnostische MRT. Sollten aufgrund der Aufnahmen zufällige Auffälligkeiten entdeckt werden, so wird Ihnen dies unmittelbar mitgeteilt und das weitere Vorgehen wird gemeinsam mit Ihnen besprochen.

2.2 Neurofeedback

Das Neurofeedback wird durchgeführt während Sie im Magnetresonanztomographen liegen. Beim Neurofeedback wird die Durchblutung in einer bestimmten Hirnregion direkt zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist, desto stärker ist diese Region durchblutet und desto größer ist die Aktivität in diesem Bereich. Ziel ist es, dass Sie durch diese Rückmeldung lernen, wie sie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion bewusst beeinflussen zu können und damit Kontrolle über die eigene Gehirnaktivität erlangen können. Ihre Aufgabe ist es, die Hirnaktivität selbst zu beeinflussen.

2.3 Präsentation von Bildern

Während der Aufgabe sehen Sie Bilder, welche mit dem Konsum von Nikotin in Zusammenhang stehen (z.B. brennende Zigarette etc.) und Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Lampen, Tassen). Ihre Aufgabe ist es, die sich die Bilder anzusehen. Die Bilder werden in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Die Präsentation der Bilder dauert ca. 10 Minuten.

2.4 Ruhenetzwerk

Bei dieser Sequenz haben Sie lediglich die Aufgabe nicht einzuschlafen und an nichts bestimmtes zu denken. Gemessen wird die neuronale Aktivität des Gehirns in Ruhe.

2.5 Kognition

Zur Untersuchung der kognitiven Leistungen sollen die Teilnehmer der Studie Aufgaben durchführen, bei der es sowohl um belohnungs-assoziierte Informationsverarbeitung geht als auch Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung sind. Dazu werden den Probanden Informationen auf einem Bildschirm präsentiert, auf welche diese per Knopfdruck reagieren sollen. Vorher haben die Studienteilnehmer die Möglichkeit, die Aufgaben kennenzulernen.

Genaue Informationen über den Inhalt der Aufgabe und die Ziele erhalten die Teilnehmer der Studie vorab vom Untersuchungsleiter und die Teilnehmer haben die Möglichkeit, die Aufgabe zu üben. Nach der Durchführung der Untersuchung sollen die Probanden anhand eines kurzen Fragebogens die Schwierigkeit der Aufgabe sowie ihre eigene Motivation und Leistung bewerten.

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

Die fMRT-Untersuchungen erfolgen im Institut für Klinische Radiologie der LMU. In die Studie eingeschlossen werden Raucher/Raucherinnen, die an einem „rauch-frei Kurs“ der psychiatrischen Klinik teilnehmen wollen. Die Probanden werden zufällig in eine von drei Gruppen eingeteilt:

- I. A. Funktionelle MRT Untersuchungen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 B. Beantwortung von Fragebögen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 C. Konfrontation mit Nikotin-Hinweisreizen am Computer
- II. A. Funktionelle MRT Untersuchungen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 B. Beantwortung von Fragebögen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 C. Neurofeedbacktraining (real-time fMRT)
- III. A. Funktionelle MRT Untersuchungen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 B. Beantwortung von Fragebögen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“

Die Untersuchung im Magnetresonanztomographen dauert ca. 55 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung abubrechen.

Ablauf der Untersuchung:

- 1 *Strukturelle MRT Aufnahme:* Dabei handelt es sich um eine genaue Aufnahme von ihrem Gehirn (ca. 10 min). In dieser Zeit sollten Sie sich möglichst wenig bewegen; ansonsten haben Sie keine Aufgabe.
- 2 Es werden Ihnen neutrale und nikotin-relevante Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 10 Minuten.
- 3 *Kognition:* Es wird Ihnen eine kognitive Aufgabe gegeben. Die genauen Instruktionen sowie die Möglichkeit, die Aufgabe voran zu üben erhalten Sie vor Ort.
- 4 *Ruhenetzwerk:* Sie haben die Aufgabe nicht einzuschlafen und an nichts bestimmtes zu denken. Gemessen wird die neuronale Aktivität des Gehirns in Ruhe.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie betreut, die stets in der Nähe sind. Bei Fragen oder Sorgen wenden Sie sich bitte jederzeit an den betreuenden Mitarbeiter. Ein Abbruch der Studie ist jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile.

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

Sämtliche Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. Es müssen für die MRT lediglich bestimmte Gegenanzeigen beachtet werden, wie z.B. das Tragen eines Herzschrittmachers oder bestimmter anderer metallischer Implantate. Daher bitten wir Sie, das beigegefügte Standard-Aufklärungsschreiben für die MRT auszufüllen, in dem ganz speziell nach Gegenanzeigen für die MRT gefragt wird.

Die MRT-Untersuchung basiert auf einem Magnetfeld und nicht auf Röntgenstrahlen. Eine zusätzliche Kontrastmittelgabe wird nicht benötigt. Während der Untersuchung kann es durch die Gradientenschaltungen relativ laut werden. Sie bekommen daher zum Lärmschutz von uns einen Kopfhörer.

5. Versicherungsschutz

Sie nehmen freiwillig an der Untersuchung teil und können die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Es besteht keine Wege-Unfall-Versicherung.

6. Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Diese Verschlüsselung erfolgt durch die Erteilung eines Codes, der aus zwei Buchstaben und einer dreistelligen Zahl besteht (z.B. AB_123) und bereits für die Aufnahme benutzt wird. Hierbei wird eine Liste mit der Verschlüsselung von dem verantwortlichen Prüfarzt geführt, um eine zweifelsfreie Zuordnung zu gewährleisten. Diese Liste wird an einer speziellen Workstation password-geschützt verwaltet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, Dr. Tobias Rüther, PD Dr. Pogarell, Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser, Andrea Linhardt. Die Unterlagen werden in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten irreversibel anonymisiert und nicht weiter verwendet.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Alle an der Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

7. Einverständniserklärung

Ihr Recht, Fragen zu stellen und Ihre Einwilligung zur Studie zurückzuziehen

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an einen der Studienleiter (siehe Seite 1). Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen.

Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie eine Teilnahme an dieser Studie verweigern, haben Sie keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen zu befürchten. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

Wenn Sie sich bereit erklären, an der Studie teilzunehmen ist der Rauch-frei Kurs für Sie kostenlos; darüber hinaus erhalten Sie keine weitere finanzielle Vergütung.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie „*Neurobiologie von Emotionen und Craving bei Rauchern: Einfluss der Therapie und Modulation der neurobiologischen Reaktionen mit Hilfe von real-time fMRT*“ durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Probandeninformation einverstanden.

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____

Unterschrift des/der Probanden/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters